

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR
KLINIKA ZA PEDIATRIJO
ENOTA ZA PEDIATRIČNO NEFROLOGIJO IN ARTERIJSKO HIPERTENZIJO
KATEDRA ZA PEDIATRIJO, MEDICINSKA FAKULTETA MARIBOR

V. PEDIATRIČNA NEFROLOŠKA ŠOLA

Zbornik predavanj



AKUTNA OKVARA LEDVIC

8. september 2023

Višja strokovna šola za gostinstvo
in turizem Maribor (velika dvorana)

Urednik:

Nataša Marčun Varda

Avtor naslovnice srečanja:

Ingrid Ladinek Korez

Avtor logotipa:

Ingrid Ladinek Korez

Recenzenta:

Prof. dr. Robert Ekart, dr. med., svetnik

Asist. Petra Klanjšek, mag. zdr. nege, spec. managementa

Lektorica za slovenščino:

Katarina Faganel

Lektorica za angleščino:

Mag. Dianne Jones, dr. med.

Izdal in založil:

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

Priprava:

Dravski tisk, Maribor

Objavljeno:

www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616.62-008.22-053.2(082)

PEDIATRIČNA nefrološka šola (5 ; 2023 ; Maribor)

V. Pediatrična nefrološka šola [Elektronski vir] : akutna okvara ledvic : zbornik predavanj : 8. september 2023, Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem Maribor (velika dvorana) / [urednik Nataša Marčun Varda]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2023

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7039-94-8

COBISS.SI-ID 162645763

Organizacijski odbor:

Mladen Crnobrnja

Sonja Golob Jančič

Martina Filipič

Mirjam Močnik

Tadej Petek

Rebeka Gerlič

Monika Pevec

Nataša Marčun Varda

Strokovni odbor:

Mladen Crnobrnja

Sonja Golob Jančič

Martina Filipič

Mirjam Močnik

Monika Pevec

Nataša Marčun Varda

KAZALO

SEZNAM SODELUJOČIH	7
ZBORNIKU NA POT	9
VLOGA PROKSIMALNEGA NEFRONA V NORMALNI IN PATOLOŠKI FIZIOLOGIJI Viljem Pohorec, Jurij Dolenšek, Andraž Stožer	15
AKUTNA LEDVIČNA OKVARA PRI ODRASLEM INTERNISTIČNEM BOLNIKU Tadej Petreski, Nejc Piko, Sebastjan Bevc	29
AKUTNA LEDVIČNA OKVARA PRI OTROCIH – VLOGA GENETIKE Danijela Krgović	35
VLOGA LEDVIČNE BIOPSIJE PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z AKUTNO OKVARO LEDVIC Nika Kojc	41
NOVEJŠI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PRI OTROCIH Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	47
PREVENTIVA AKUTNE OKVARE LEDVIC PRI OTROCIH IN PRISTOP K NJIHOVI OBRAVNAVI Nataša Marčun Varda	55
PEDIATRIČNI BOLNIK Z AKUTNO LEDVIČNO OKVARO – OSNOVNO IN DODATNO USMERJENO DIAGNOSTICIRANJE Sonja Golob Jančič	67
ZDRAVLJENJE OTROKA Z AKUTNO OKVARO LEDVIC Martina Filipič	77
DOLGOROČNI ZAPLETI AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PRI OTROCIH IN NADALJNJE SPREMLJANJE BOLNIKOV Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	83
DIALIZNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z AKUTNO ODPOVEDJO LEDVIC Mladen Crnobrnja	91
PREPREČEVANJE IN OBRAVNAVA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE OTROK NA RAVNI PRIMARNE PEDIATRIJE Špela Žnidaršič Reljič	101
AKUTNA OKVARA LEDVIC V OBDOBJU NOVOROJENCA Teja Senekovič Kojc, Mirjana Miksić	107
AKUTNA OKVARA LEDVIC V OBDOBJU DOJENČKA, OTROKA IN MLADOSTNIKA Tjaša Hertiš Petek, Tadej Petek, Nataša Marčun Varda	115
ZDRAVSTVENA NEGA OTROKA Z AKUTNO LEDVIČNO ODPOVEDJO Kristina Samardžija	123
VLOGA PREHRANE PRI OTROCIH Z AKUTNO LEDVIČNO OKVARO Mojca Podgoršek	129
PERIFERNI ŽILNI PRISTOP Polonca Krt, Nuša Kofalt	135
PEDIATRIČNI BOLNIK S HEMOLITIČNO-UREMIČNIM SINDROMOM – PRIKAZ PRIMERA Sonja Golob Jančič	141
ZASTRUPITEV Z ZDRAVILI – PRIKAZ PRIMERA Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	151
AKUTNA LEDVIČNA OKVARA PRI MLADOSTNICI - PRIKAZ PRIMERA Tadej Petek, Martina Filipič, Nataša Marčun Varda	159

SEZNAM SODELUJOČIH

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., spec. internist
Mladen Crnobrnja, dr. med., spec. pediater
Doc. dr. Jurij Dolenšek, univ. dipl. biol.
Martina Filipič, dr. med., spec. pediater
Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med., spec. pediater
Tjaša Hertiš Petek, dr. med.
Nuša Kofalt, dipl. m. s.
Polonca Krt, dipl. m. s.
Doc. dr. Nika Kojc, dr. med., spec. patolog
Mirjam Koler Huzjak, dipl. m. s., spec. klin. dietetike
Doc. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.
Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., spec. pediater, svetnik
Mag. Mirjana Miksić, spec. pediater, spec. neonatolog
Asist. Mirjam Močnik, dr. med.
Tadej Petek, dr. med.
Asist. Tadej Petreski, dr. med.
Monika Pevec, dipl. m. s., mag. zdrav. – soc. manag.
Asist. dr. Nejc Piko, dr. med., spec. nefrolog
Mojca Podgoršek, mag. inž. živ.
Asist. dr. Viljem Pohorec, dr. med.
Kristina Samardžija, dipl. m. s.
Asist. Teja Senekovič Kojc, dr. med., spec. pediater
Izr. prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.
Matija Žerdin, dr. med., spec. radiolog
Špela Žnidaršič Reljič, dr. med., spec. pediater

MODERATORJI POSAMEZNIH SKLOPOV

PRVI SKLOP: Nataša Marčun Varda, Mladen Crnobrnja

DRUGI SKLOP: Martina Filipič, Mirjam Močnik

TRETJI SKLOP: Monika Pevec, Sonja Golob Jančič

ZBORNIKU NA POT

Znanje ni dovolj; ukrepati moramo.

Želja ni dovolj; slediti ji moramo.

(Goethe)

Kako hitro se je obrnilo letošnje leto! Tudi tokrat smo entuziastično pristopili k pripravi novega srečanja, ki – kot vsakokrat – vključuje pisanje novih prispevkov in izdajo najnovejšega zbornika. A se je izplačalo – tudi sami se boste prepričali o tem, ko boste prebrali izdelek, ki je pred vami. Priznati moram, da smo se obrti pisanja v teh letih kar dobro priučili, saj so prispevki vedno boljši in nastanejo v vse krajšem času, strokovnost pa tako ali tako nikoli ni bila problem. Letos smo v zbornik vključili tudi izvlečke v obliki nazornih in lahko zapomnljivih grafičnih prikazov in upam, da bodo pripomogli k zanimivosti obravnavane tematike.

Letos Nefrološka šola praznuje svoj »mali« jubilej, saj jo organiziramo že petič zapored. Tradicija je torej tik pred vrati! Če bi praznovali peto obletnico poroke, bi imeli leseno poroko – torej našemu jubileju lahko rečemo, da je lesen. Upam, da so njegovi temelji dovolj trdni, čeprav zaenkrat še leseni. Vsekakor smo se zelo potrudili, da bi bilo temu tako in naša obveza velja tudi za naprej. Naš naslednji, srednjeročni cilj je doseči kositrni jubilej in obljubim vam, da ga bomo. Upam, da se uresniči tudi naša velika želja po stekleni obletnici, ki pa se danes zdi še zelo oddaljena.

Nefrološka šola bralce kot vsako leto najprej »okrepi« s teoretičnimi znanji, ki jih nadgradi s praktičnimi delavnicami. Pridobljeno znanje moramo kasneje uporabiti tudi v klinični praksi in prepričana sem, da bomo vsi, vsak na svojem področju, v tej smeri tudi ukrepali.

Tema, ki smo jo izbrali letos, je aktualna in zelo pomembna z vidika ledvičnega zdravja, čeprav na srečo bolnikov s hudo akutno ledvično okvaro v naši klinični praksi nimamo zelo veliko. Upam si trditi, da je k temu pripomogla zelo dobra preventiva na primarni ravni, na katero smo lahko Slovenci upravičeno ponosni. Tudi tokrat smo poskušali k tematiki pristopiti celostno in multidisciplinarno, saj je takšna obravnava nedvomno optimalna. Za strokovni pogled na problematiko smo kot vsako leto zaprosili kolege nefrologe, saj se nam zdi sodelovanje z njimi nujno potrebno, nenazadnje pediatrični bolniki v odraslosti postanejo njihovi bolniki. Tudi na področju akutne ledvične okvare se je izkazalo, da je potrebno njihovo dolgoročno sledenje ob ustrezni tranziciji k internistom v obdobju zaključka mladostništva. Vseskozi pa se dobro zavedamo zlasti pomena timskega in multidisciplinarnega pristopa, zato smo v predstavitve vključili tudi vidik obravnave različnih sodelujočih strokovnjakov. Ker tvorno in produktivno timsko delo obvezno vključuje izurjen tim medicinskih sester, je srečanje namenjeno tudi njim, v predavanjih pa predstavljamo tudi pomembno vlogo njihovega dela. Posebno pozornost smo posvetili pomenu preventivne dejavnosti na vseh preventivnih ravneh, problematiki v različnih starostnih obdobjih pediatrične populacije ter diagnosticiranju, zdravljenju in spremljanju. Klinični primeri, ki smo jih predstavili, teoretično znanje dodatno osvetlijo in poudarijo praktični vidik obravnave, obogaten z lastnimi izkušnjami.

Srečanje tudi letos izpostavlja odločilni pomen sodelovanja pediatrov in medicinskih sester na vseh ravneh zdravstvenega sistema – primarni, sekundarni in terciarni – v skupni skrbi za optimalno obravnavo naših varovancev. Nikakor ne smemo pozabiti na izmenjavo izkušenj, pomen medsebojnega komuniciranja in osebnih stikov ter druženja, ki so prav tako pomembni koščki sestavljanke nefrološkega srečanja. Ključne in najnovejše informacije so zapisane v letošnjem zborniku. Upam in trdno verjamem, da ga boste z veseljem vzeli v roke, ga prebrali in novopridobljeno znanje koristno uporabili pri svojem delu.

Ob našem »malem« jubileju pa ne morem zaobiti zahvale celotni ekipi pediatrične nefrologije in vsem sodelavcem, ki sodelujejo pri obravnavi naših bolnikov. Ter seveda vam, našim zvestim slušateljem in bralcem, zaradi katerih naše srečanje pravzaprav vztrajno in z veliko navdušenja tudi pripravljamo.

Nataša Marčun Varda

V.
PEDIATRIČNA
NEFROLOŠKA
ŠOLA

**AKUTNA
OKVARA
LEDVIC**

VLOGA PROKSIMALNEGA NEFRONA V NORMALNI IN PATOLOŠKI FIZIOLOGIJI

THE ROLE OF THE PROXIMAL NEPHRON IN NORMAL AND PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

Viljem Pohorec¹, Jurij Dolensšek^{1,2}, Andraž Stožer¹

¹Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

²Fakulteta za naravoslovje in matematiko, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Proksimalni nefron vsak dan prejme breme približno 180 litrov ultrafiltrata plazme, veliko večino vode in pomembnih topljencev pa reabsorbira sam, kar je ključno za vzdrževanje homeostaze vode in topljencev oziroma za preprečevanje njihovih izgub. Glede na njegovo pomembno vlogo ne preseneča, da so okvare mehanizmov, ki omogočajo učinkovito, specifično in natančno uravnano proksimalno reabsorpcijo, pomemben vir bolezni ledvic in tarča številnih zdravil. V prispevku se osredotočamo in podrobno obravnavamo lumenske, celične in peritubulne vidike delovanja proksimalnega nefrona in njihove okvare, pri čemer so ključna vodila povezava med normalno in patološko fiziologijo, logična mehanicistična razlaga in klinična relevantnost obravnavanih stanj.

Ključne besede: *proksimalni nefron, tubul, voda, topljenci, reabsorpcija, sekrecija, patološka fiziologija.*

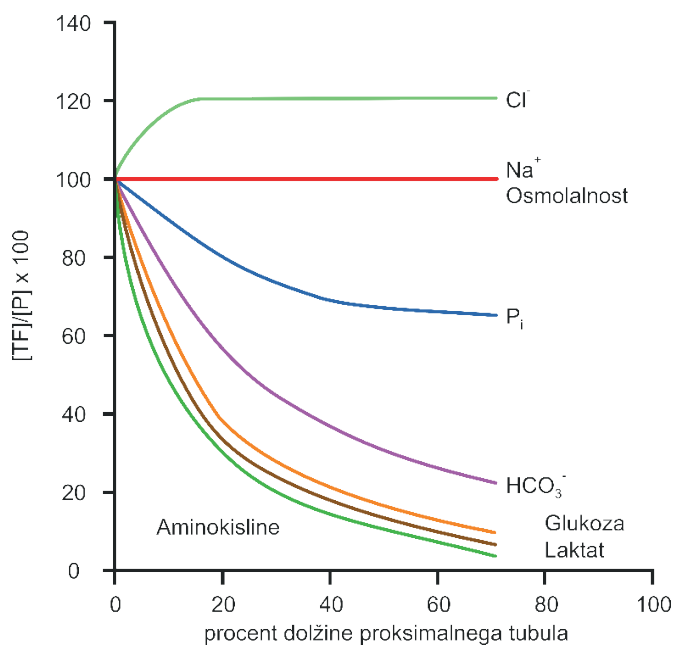
ABSTRACT

Each day, the proximal nephron receives a load of around 180 litres of plasma ultrafiltrate and reabsorbs the vast majority of water and important solutes, which is crucial for maintaining water and solute homeostasis or preventing their loss. Given its important role, it is not surprising that defects in the mechanisms that allow efficient, specific and precisely regulated proximal reabsorption are an important source of kidney disease and the target of many drugs. This paper focuses in detail on the luminal, cellular and peritubular aspects of proximal nephron function and their defects, with the link between normal and pathological physiology, a logical mechanistic explanation and the clinical relevance of the conditions under consideration as the key guiding principles.

Key words: *proximal nephron, tubule, water, solutes, reabsorption, secretion, pathological physiology.*

UVOD

Ledvice pri ljudeh dnevno tvorijo približno 180 litrov ultrafiltrata, vse dragocene filtrirane topljence pa je potrebno naknadno reabsorbirati. V nasprotnem primeru bi to pomenilo izgubo denimo kar 24.000 mmol filtriranih ionov Na^+ (ali neverjetnih 550 g), 4.000 mmol ionov HCO_3^- (ali približno 250 g) in 900 mmol glukoze (ali približno 150 g oziroma 600 kcal) (1,2). Hitra in specifična reabsorpcija topljencev poteka v zgornjem delu proksimalnega zvitega tubula (v začetnem podsegmentu S1). Takšni topljenci so aminokisljine, glukoza, bikarbonat, urat, fosfat in organski anioni. Zaradi aktivnega prenosa se koncentracija teh snovi v lumenski tekočini hitro zniža na vrednosti 5–20 % koncentracije v primarnem glomerulnem filtratu ali plazmi, kot je prikazano na Sliki 1.



Slika 1: Koncentracija topljencev v tekočini v tubulih v odvisnosti od dolžine proksimalnega tubula. [TF] je koncentracija snovi v tekočini v tubulih; [P] je koncentracija snovi v plazmi. Vrednosti > 100 pomenijo, da se je reabsorbiralo relativno manj topljenca kot vode, vrednosti < 100 pa, da se je reabsorbiralo relativno več topljenca kot vode. Povzeto po Berne & Levy (4).

Te nizke koncentracije topljencev v tubulih se ohranijo, tudi če se reabsorpcija soli in vode nadaljuje po preostali dolžini proksimalnih tubulov. Delež filtriranega bremena teh topljencev, ki se reabsorbira, je zelo visok in znaša 80–90 % (Tabela 1). Ker je proksimalna reabsorpcija izotonični in izonatrični proces, je del osmotsko pogojene reabsorpcije vode obvezen zaradi transepitelne prenosa topljencev. Neposredni prispevek vsakega topljenca k skupni proksimalni reabsorpciji vode je odvisen od absolutnih količin filtriranih in reabsorbiranih snovi, kot je prikazano v Tabeli 1. Poleg tega reabsorpcija organskih snovi (npr. aminokisljin in glukoze) in bikarbonata sekundarno vpliva na reabsorpcijo natrijevega klorida ter s tem na nadaljnjo reabsorpcijo vode, kar podrobno predstavljamo v nadaljevanju (3).

ZNAČILNOSTI TRANSPORTA V PROKSIMALNEM NEFRONU

Čeprav se nekatere podrobnosti posameznih prenašalcev za prednostno reabsorbirane topljence razlikujejo, za vse veljajo nekatere splošne zakonitosti.

Natrijev gradient kot vir energije

Prva skupna značilnost prednostno reabsorbiranih topljencev je, da so podvrženi aktivnemu prenosu čez lumensko membrano. Na prenašalce lahko s termodinamičnega vidika gledamo tako, da jih poganjajo predvsem spremembe v entalpiji ali entropiji. Aktivni prenašalci, ki temeljijo na entalpiji, so neposredno povezani s hidrolizo ATP in za premikanje topljenca proti koncentracijskemu gradientu uporabljajo energijo, ki se sprosti pri hidrolizi fosfoanhidridnih vezi. Zato so takšni prenašalci po naravi ATP-aze. Na entropiji temelječi ali t. i. sekundarno aktivni prenašalci porabljajo obstoječe elektrokemijske gradiente, da premaknejo topljenec proti koncentracijskemu gradientu. Tako uporabijo spremembo proste energije enega topljenca v skladu s koncentracijskim

Tabela 1: Reabsorpcija topljencev in vode v proksimalnem tubulu.

Topljenec	Približna koncentracija v glomerulnem ultrafiltratu	Delež filtracijskega bremena, ki se reabsorbira v proksimalnem zvitem tubulu	Približen prispevek k absorpciji vode v proksimalnem tubulu
organske snovi (glukoza, aminokisljine idr.)	10 mM	90–99 %	7 %
NaHCO_3	26 mM	80–90 %	30 %
NaCl	105 mM	40–45 %	55 %
drugi elektroliti (K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{2-} , urat, laktat idr.)	15 mM	50–80 %	8 %

gradientom, da spodbudijo gibanje drugega topljenca proti koncentracijskemu gradientu. Energijo tako zagotavlja elektrokemijski gradient za vstop natrija v celico. To je primer sekundarnega aktivnega prenosa, saj vir energije za pogon natrija in s tem sklopljenih topljencev dejansko zagotavlja Na/K ATP-aza na bazolateralni membrani. Na/K ATP-aza ustvarja elektrokemijski gradient za vstop natrija v celico tako, da vzdržuje nizko koncentracijo natrija v celici in velik negativni znotrajcelični električni potencial (3).

Od natrija odvisen prenos na lumenski membrani

Druga skupna značilnost za prenos organskih topljencev (npr. večine aminokislin in glukoze) in bikarbonata preko lumenske membrane je stroga zahteva po natriju. Če iz lumenske tekočine poskusno odstranimo natrij, se prenos teh topljencev praktično ustavi. Stehiometrija sklopitve z natrijem je na splošno 1:1. Tako je za vsako molekulo glukoze ali aminokislina ali za nasprotni prenos vodikovega iona (ki vpliva na reabsorpcijo bikarbonata) obvezen soprenos oziroma hkratni prenos enega natrijevega iona. Pri soprenosu natrija z nevtralnim topljencem (npr. glukozo) je proces elektrogen in nastane transepitelna potencialna razlika z negativno nabitim lumnom. Po drugi strani pa je reabsorpcijski proces električno nevtralen, ko pride do soprenosa z anionom (npr. laktatom) ali do protiprenosa s kationom (npr. H^+) (3,5).

Specifičnost lumenskega topljenca in odvisnost od koncentracije

Poleg tega, da lumenski prenos zahteva natrij, je precej specifičen za hkrati prenesen topljenec. Vsak prenašalec sprejme tudi nekatere kemijsko sorodne topljence (vendar z manjšo afiniteto) in je običajno zelo specifičen za stereoisomere. Tako obstaja na desetine edinstvenih lumenskih prenašalcev, ki zahtevajo natrij, za različne D-sladkorje, L-aminokislina, organske anione in vodikov ion. Povečanje lumenske koncentracije topljenca bo spodbudilo s prenašalci posredovan prenos tega topljenca, dokler ne bosta dosežena največja hitrost (V_{max}) ali prenašalni maksimum (T_m) (3,6).

Olajšan prenos preko bazolateralne membrane

Izstop aminokislin, glukoze ali bikarbonata iz celice čez bazolateralno membrano je na splošno pasiven proces, ki je posledica olajšane difuzije. Za enostaven ali sklopljen izstop iz celice je potreben prenašalec tudi ob ugodnem

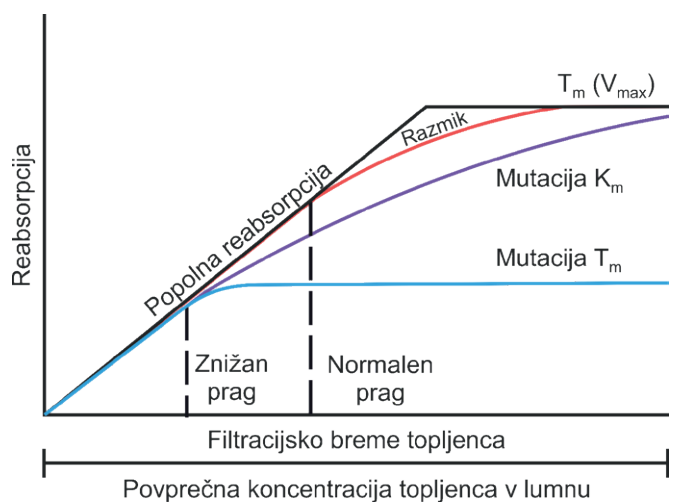
elektrokemijskem gradientu, saj imajo organske snovi in bikarbonat v lipidnih membranah nizko prepustnost (3, 6, 7).

Vzporedna povratna difuzija

Opisanim aktivnim sistemom transcelularnega prenosa delno nasprotuje zatekanje topljenca nazaj v lumen tubulov. Ker poteka aktivna reabsorpcija po celotni dolžini proksimalnega tubula, se koncentracija topljenca v lumenski tekočini zniža pod koncentracijo v peritubularni krvi. To ustvarja koncentracijski gradient, ki spodbuja pasivno povratno difuzijo. Čeprav je večina običajne povratne difuzije organskih topljencev in bikarbonata domnevno paracelularna, lahko pride tudi do povratnega zatekanja iz celice v lumen. Neto proksimalna reabsorpcija je torej vsota aktivnega črpanja topljencev iz lumna in pasivnega zatekanja ter občasno aktivnega izločanja (npr. urata in nekaterih aminokislin) v lumen (3).

Kinetika reabsorpcije

Aminokislina, glukoza in bikarbonat imajo nekatere skupne kinetične značilnosti, če na vsoto opisanih aktivnih in pasivnih komponent proksimalne reabsorpcije gledamo v okviru linearne pretočnega sistema. Kot je prikazano na Sliki 2, se ob povečevanju filtracijske obremenitve neto reabsorpcija organskih snovi in bikarbonata v ledvicah sorazmerno povečuje, dokler ni dosežena maksimalna reabsorpcijska zmogljivost ali t. i. tubulni maksimum (T_m). Nekaj preden se prenosna zmogljivost zasiči, in pride do odstopanja od idealne, popolne reabsorpcije, ki jo imenujemo »razmik« (angl. splay) v reabsorpcijskem odzivu. Začetek razmika označuje točko, ko reabsorpcija ni več enaka filtraciji. Točko, ko se ob postopnem povečevanju obremenitve začne izločati topljenec, imenujemo prag (6).



Slika 2: Razmerje med filtracijskim bremenom in reabsorpcijo topljenca.

V celotni ledvici je reabsorpcija (označena s črno črto) običajno popolna, ko se povečuje obremenitev s topljenci, dokler ne dosežemo reabsorpcijskega (transportnega) maksimuma (T_m). Odstopanje od idealnega kinetičnega delovanja reabsorpcije se pojavi nekoliko pred nastopom T_m in se imenuje »razmik«. Začetek razmika je obremenitev (prag), pri kateri se topljenec prvič pojavi v urinu. Obstajata dve vrsti kliničnih mutacij: ena, pri kateri se zmanjša afiniteta za reabsorpcijo topljenca, kar poveča razmik in zmanjša prag, ne pa nujno maksimuma (mutacija K_m); in druga, pri kateri se zmanjša število reabsorpcijskih enot (mutacija T_m). Spremembe povprečne koncentracije topljenca v lumnu (sekundarna vodoravna os) posredujejo odziv proksimalne reabsorpcije na spremembe v obremenitvi. Tubulna reabsorpcija topljenca linearno narašča s filtracijsko obremenitvijo topljenca, dokler reabsorpcija ne doseže maksimalne tubulne reabsorpcije T_m in se topljenec začne pojavljati v urinu (razlaga Slike 2). Povzeto po Cogan et al. in Lemaire (3, 6).

Titracijska krivulja na Sliki 2 lahko prav tako dobro predstavlja kvalitativno razmerje med obremenitvijo in reabsorpcijo proksimalnega nefrona kot tudi celotne ledvice, saj imajo segmenti nefrona, ki ležijo distalno od proksimalnega nefrona, nizko reabsorpcijsko sposobnost. V spodnjem območju povečanja filtracijske obremenitve je prisotno sorazmerno povečanje reabsorpcije. Mehanizem odvisnosti reabsorpcije od obremenitve pripisujejo spremembam profila koncentracije topljencev v lumnu. Če se profil koncentracije spremeni tako, da se povprečna koncentracija topljenca v lumnu proksimalnega tubula zviša, se poveča tudi reabsorpcija tega topljenca. Do zvišanja povprečne lumenske koncentracije topljenca in s tem do spodbujanja reabsorpcije lahko pride na dva načina. Višja koncentracija filtriranega topljenca očitno zviša koncentracijo topljenca na katerikoli točki vzdolž tubula. Manj očitna pa je druga možnost, da večja hitrost pretoka lahko upočasni zmanjšanje lumenske koncentracije, ki se običajno pojavi v odvisnosti od dolžine. Vsak segment tubula bi tako »videl« višjo lumensko koncentracijo topljenca zaradi manjše reabsorpcije v odsekih pred njim, kar prav tako spodbudi reabsorpcijo (3,8).

Proksimalna reabsorpcija se torej poveča s povečanjem filtracijskega bremena, ko se zviša koncentracija določenega topljenca ali hitrost filtracije. Takšno glomerulo-tubulno ravnovesje je pod vplivom sprememb povprečne koncentracije topljenca v lumnu, dokler se ne doseže nasičenost prenašalnih mehanizmov.

Odvisnost reabsorpcije od filtracijskega bremena, ki jo posredujejo spremembe povprečne koncentracije v lumnu, in obstoj prenašalnega maksimuma lahko analiziramo v skladu s klasično Michaelis-Mentenovo encimsko kinetiko. Za topljence, ki se absorbirajo prednostno, lahko izračunamo navidezni vrednosti K_m in T_{max} . Razmik v filtracijsko-reabsorpcijski krivulji si vsaj na kratko zasluži posebno obravnavo. Nekateri ga pripisujejo heterogenosti v številu prenašalcev med nefroni ali funkcionalnemu neskladju filtracijskih in reabsorpcijskih enot, to je glomerulov in pripadajočih tubulov. Bolj verjetna razlaga za razmik in odstopanje od idealnega encimskega kinetičnega obnašanja pa je preprosto dejstvo, da so prenašalne enote razporejene v linearnem pretočnem sistemu in so bolj distalni deli v primeru povečanega bremena bolj obremenjeni. V takšnem sistemu lahko seveda zmanjšanje afinitete (tj. višja vrednost K_m) reabsorpcijskih prenašalcev za ustrezne topljence poveča stopnjo razmika. Prav tako pa lahko razmik poveča višja hitrost pretoka tubulne tekočine (9–11).

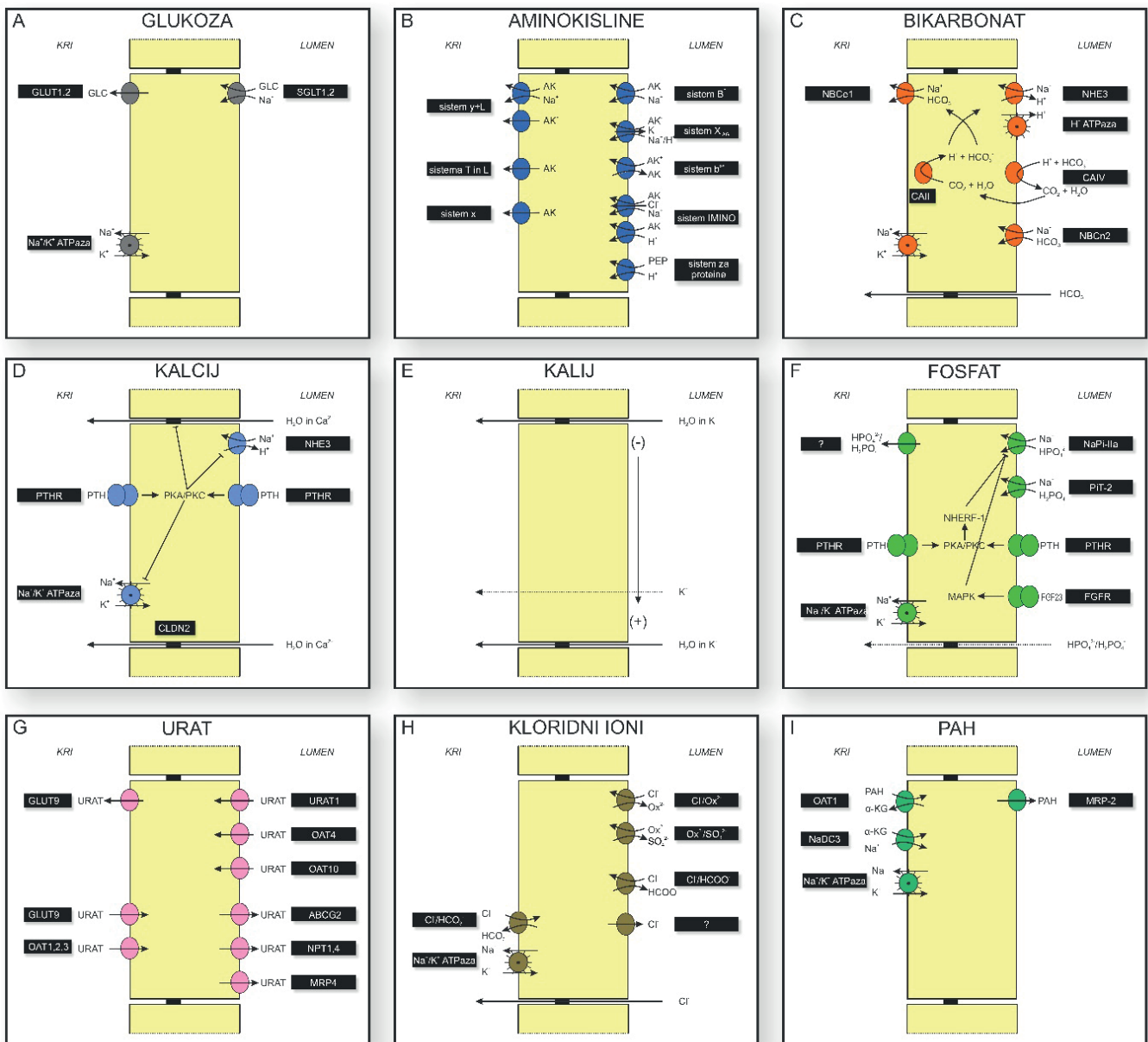
Te ugotovitve o zaobljenosti titracijske krivulje oz. razmiku so klinično pomembne. Kot vidimo na Sliki 2, se lahko prag, pri katerem se topne snovi ne reabsorbirajo več v celoti in se pojavijo v urinu, zmanjša na več načinov. Prvič, zmanjšanje števila reabsorpcijskih enot (mutacija T_m) očitno predisponira k slabši reabsorpcijski zmogljivosti. Drugič, zmanjšanje afinitete za reabsorpcijo topljenca (mutacija K_m) bi predvidoma privedlo do povečanega razmika in s tem do nižjega praga, čeprav je maksimalna reabsorpcijska zmogljivost normalna. Doslej so opisani klinični primeri obeh vrst genetsko opredeljenih kinetičnih sprememb. Na ravni celotne ledvice lahko razmik razlagamo bodisi s heterogenostjo T_m v posameznih nefronih, npr. zaradi razlik v številu ali afiniteti prenašalcev, bodisi z glomerulo-tubulnim nesorazmerjem, pri katerem reabsorpcija nefrona ni zadostna za določeno hitrost glomerulne filtracije. Tako bo npr. nefron z relativno večjim glomerulom (glede na sposobnost tubula) ali relativno krajšo dolžino proksimalnega tubula (glede na glomerul) prejel večje koncentracijsko breme topljenca ob določeni sposobnosti reabsorpcije (12). Če povzamemo, se številne topne snovi, vključno z organskimi topnimi snovmi in bikarbonatom, reabsorbirajo transcelularno s pomočjo sekundarnega aktivnega prenosa, ki je vezan na natrij. Neto prenos vsakega od njih je odvisen od povprečne lumenske koncentracije topljenca, števila in afinitete prenašalcev, enostavnosti celičnega izhoda topljenca in velikosti pasivnih in/ali aktivnih korakov povratnega toka.

REABSORPCIJA SPECIFIČNIH TOPLJENCEV V PROKSIMALNEM NEFRONU

Glukoza

Proksimalna reabsorpcija glukoze je razmeroma dobro raziskana in kaže zelo podobno odvisnost od Na⁺ kot reabsorpcija aminokislin. Glukoza se v ledvicah prosto filtrira, saj je majhna nenabita molekula z molsko maso 180 g/mol. Za zdravega posameznika lahko privzamemo glomerulno filtracijo približno 180 l/dan in plazemsko koncentracijo glukoze približno 5,5 mmol/l. To pomeni, da ledvice dnevno filtrirajo 160–180 g glukoze, kar je

približno ena tretjina dnevne porabe energije (640–720 kcal), ki bi se izgubila z urinom, če glukoze ledvice ne bi reabsorbirale (2). Ob normalnem delovanju ob pogoju normoglikemije ledvice reabsorbirajo več kot 99 % vse filtrirane glukoze, kar se primarno zgodi v proksimalnem zvitem tubulu. Kot je prikazano na Sliki 3, privzem glukoze iz lumna v proksimalnem zvitem tubulu poteka preko dveh od Na⁺ odvisnih soprenašalcev (*angl.* sodium-glucose cotransporter, SGLT), to sta SGLT2, in SGLT1, ki se nahajata na apikalni membrani ščetkastega obrobka. SGLT2 je prenašalec z visoko kapaciteto in nizko afiniteto, ki se nahaja v začetnem podsegmentu (S1) proksimalnega tubula, kjer je količina glukoze velika, in je odgovoren za 90 % absorpcije glukoze v ledvicah. Prenašalec SGLT1 se nahaja v daljnem podsegmentu (S3) proksimalnega tubula,



Slika 3: Rabsorpcija in sekrecija v proksimalnem tubulu. Molekularni mehanizmi reabsorpcije glukoze (A), aminokislin (B), bikarbonata (C), Ca²⁺ (D), K⁺ (E), fosfatov (F), urata (G), Cl⁻ (H) in p-aminohipurne kisline (PAH, I). Podroben opis je v besedilu.

ima nizko kapaciteto in visoko afiniteto, in je odgovoren za preostalih 10 % privzema glukoze. SGLT2 in GLUT2 (angl. glucose transporter type 2) skupaj s SGLT1 in GLUT1 (angl. glucose transporter type 1) predstavljajo sklopljen prenosni mehanizem. GLUT1 in GLUT2 se skupaj s črpalko Na^+/K^+ ATP-azo nahajata na bazolateralni membrani proksimalnega tubula. Črpalka poganja izmenjavo Na^+ ionov za K^+ ione, pri čemer natrij odvaža iz citoplazme. Z znižanjem koncentracije Na^+ v citoplazmi se Na^+ skupaj z glukozo prenese iz lumna tubula v citosol, glukoza pa se nato preko prenašalcev GLUT v skladu s koncentracijskim gradientom pasivno prenese v intersticijski prostor. Od Na^+ odvisni soprenos je proces, ki saturira, T_m za glukozo pa znaša v povprečju 300 mg/min in 430 g/dan pri zdravih ženskah, ter 350 mg/min in 500 g/dan pri zdravih moških, kar je približno trikrat več od filtracijskega bremena. Iz tega izhaja, da do saturacije pri zdravih posameznikih načeloma ne pride, ker pa se T_m razlikuje med posameznimi nefroni, lahko pri zdravih posameznikih pride do blažjega prehajanja glukoze v urin že pri blagem dvigu plazemske koncentracije glukoze (10–11,1 mmol/l), pri povečanju plazemske koncentracije glukoze do 15–16 mmol/l pa se pojavi stalen in linearen porast glukozurije (2,12–14).

Inhibitorji soprenašalcev SGLT2, ki zavirajo reabsorpcijo glukoze v proksimalnem zvitem tubulu, se v kombinaciji z ustrežno prehrano in telesno aktivnostjo uporabljajo za zniževanje plazemske koncentracije glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Ker blokada teh soprenašalcev poveča dostavo NaCl do področja macule dense in s tem zniža sekrecijo renina, imajo ta zdravila ugoden učinek na arterijski tlak.

Aminokislina

Večino filtriranih aminokislin reabsorbira proksimalni tubul, tako da je filtracijska frakcija večinoma $< 0,5$ %. Dodatno se filtrirani in lokalno proizvedeni krajši oligopeptidi reabsorbirajo iz primarnega urina in se znotrajcelično hidrolizirajo v posamezne aminokislina pred nadaljnjim bazolateralnim privzemom. V splošnem se aminokislina apikalno reabsorbirajo s sekundarnim ali terciarnim aktivnim privzemom in bazolateralno pasivno skozi prenašalce. Večina apikalnih prenašalcev aminokislin so soprenašalci, ki izkoriščajo tok Na^+ ali H^+ v celico za prenos aminokislin, preostali prenašalci so membranski izmenjevalci (antiporterji). Primer soprenašalca je sistem B^0 (SLC6A19). Je Na^+ /aminokislinski soprenašalec, ki je glavni lumenski prenašalec za nevtralne aminokislina. Primer antiportnega prenosa je sistem b^{0+} (SLC7A9-SLC3A1), ki prenaša kationske aminokislina ali L-cistin

(disulfidni dimer L-cisteina) v zameno za znotrajcelične nevtralne aminokislina.

Napake v delovanju sistema B^0 (SLC6A19) povzročajo Hartnupovo bolezen, okvare v delovanju sistema b^{0+} (SLC7A9-SLC3A1) pa cistinurijo.

Transportne prenašalce za aminokislina so zgodovinsko imenovali različni »transportni sistemi«. Poimenovali so jih s črkami, ki ustrezajo glavnemu oziroma prvemu opisanemu aminokislinskemu substratu. Od Na^+ odvisni sistemi (razen sistemov L in T) so označeni z velikimi črkami, male črke pa označujejo od Na^+ neodvisne sisteme (npr. b^{0+}). Če sistem prenaša nabite aminokislina, so dodali simbol plus ali minus. Sisteme s široko selektivnostjo za aminokislina (na primer B^0 , B^{0+} ali b^{0+}) so označili s črko B. Z razvojem metod odkrivanja molekularnih struktur prenašalcev na podlagi DNK so uvedli enotno nomenklaturu genov za transporterje, t. i. SLC (angl. solute carriers), npr. sistem B^0 (SLC6A19) (15).

Nevtralne aminokislina prenašata sistema B^0 tipa 1 (SLC6A19) in B^0 tipa 3 (SLC6A18), ki aminokislina prenašata skupaj z Na^+ . Kisle aminokislina (glutaminska in asparaginska kislina) prenaša sistem X^-_{AG} (SLC1A1), ki ob prenosu aminokislina prenese Na^+ ali H^+ v celico in izvrže K^+ iz celice. Bazične aminokislina prenaša sistem b^{0+} (SLC7A9) v zameno za nevtralne aminokislina. Imino- in majhne nevtralne aminokislina prenaša sistem IMINO skupaj z Na^+ in Cl^- (SLC6A20) ali skupaj s H^+ (SLC36A1) in SLC36A2. Preko lumenske membrane se lahko poleg aminokislin prenašajo tudi krajši oligopeptidi, ki jih prenaša transportni sistem za proteine (SLC15A1 in SLC15A2) skupaj s H^+ . Na bazolateralni strani celic nevtralne aminokislina prenašajo sistem $\text{y}^+ \text{L}$ (SLC7A7), sistem T (SLC16A10) in sistem L (SLC43A2), kationske aminokislina sistem $\text{y}^+ \text{L}$ (SLC7A6), anionske aminokislina sistem x^- (SLC7A13). Zanimivo je, da obstaja velika genetska podobnost transporterjev v ledvicah in v črevesu, tako se disfunkcija transporterjev pogosto izraža v spremenjeni funkciji ledvic kot tudi v asimilaciji aminokislin (15).

Bikarbonat

Tudi reabsorpcija bikarbonata (HCO_3^-) je zelo učinkovita. Kar 80–90 % filtriranega bikarbonata se reabsorbira v proksimalnem zvitem tubulu, reabsorpcija se nadaljuje vzdolž proksimalnega ravnega tubula tako, da se manj kot 5 % filtriranega bikarbonata prenese v zgodnji distalni tubul. Mehanizem reabsorpcije bikarbonata temelji na hkratnem izločanju H^+ v tubulni lumen. V prvem koraku se H^+ izločijo z natrij/protonskimi izmenjevalci NHE (večinoma

izoforma NHE3/SLC9A3) in s protonskimi črpalkami (H^+ -ATP-aza). Lumenska aktivnost karbonskih anhidraz (karbonska anhidraza tipa IV (CAIV)) omogoča tvorbo CO_2 in H_2O iz filtriranega HCO_3^- in izločenega H^+ . Nato CO_2 in H_2O difundirata v celice proksimalnih tubulov, kjer ta proces obrne citosolna karbonska anhidraza tipa II (CAII). Nastali bikarbonat se preko bazolateralno nameščenega Na^+/HCO_3^- soprenašalca (NBCe1/SLC4A4) sprosti v kri, medtem ko se H^+ lahko reciklirajo v urin preko lumenske membrane.

Nedavno so predlagali dodatni mehanizem reabsorpcije bikarbonata v proksimalnih tubulih, tj. reabsorpcijo preko apikalno nameščenega natrijevega bikarbonatnega kotransporterja (NBCn2), a funkcionalne vloge tega transporta še ne poznamo. Poleg tega se del bikarbonata reabsorbira po obcelični poti, kar je posledica lumenskega kopičenja klorida in s tem negativnega lumenskega potenciala, ki poganja bikarbonat obcelično iz lumna proti peritubulnim kapilaram (16).

Kalij

Reabsorpcija K^+ v proksimalnem tubulu poteka predvsem po obcelični poti, saj reabsorpcija Na^+ spodbuja neto reabsorpcijo vode in posledično reabsorpcijo K^+ z vlekom topila (*angl. solvent drag*). vzdolž proksimalnega tubula se lumenska napetostna razlika spremeni iz rahlo negativne v rahlo pozitivno. Sprememba napetosti je dodatna gonilna sila, ki spodbuja difuzijo K^+ po obcelični poti. Verjetno obstaja majhna komponenta skoziceličnega transporta K^+ , a pomen te poti ni znan (17).

Kalcij

Ledvice reabsorbirajo 98–99 % filtriranega Ca^{2+} , od tega > 60 % reabsorpcije poteka v proksimalnem tubulu. Obcelična pot je kvantitativno bolj pomembna in prispeva > 80 % reabsorpcije v proksimalnem tubulu. Preostanek prispeva skozicelična pot, o kateri vemo zelo malo.

Reabsorpcija Ca^{2+} iz proksimalnega tubula poteka predvsem po obcelični poti, ki jo verjetno posreduje presledkovni stik klavdin-2 (CLDN2), ki dobro prepušča katione (med njimi tudi Ca^{2+}). Ta proces je odvisen od skozicelične reabsorpcije Na^+ , ki jo poganjata Na^+/H^+ izmenjevalec (NHE3) in Na^+/K^+ ATP-aza. Reabsorpcija Na^+ ustvarja osmotski gradient za reabsorpcijo vode, ki nato vleče druge topljence (vključno s Ca^{2+}) v procesu, znanem kot vlek topila. V poznem proksimalnem tubulu je gradient koncentracije Ca^{2+} bolj ugoden za pasivno reabsorpcijo, saj se večina Na^+ in vode reabsorbira v zgodnjem proksimalnem tubulu.

Paratiroidni hormon (PTH) v proksimalnem tubulu zmanjšuje reabsorpcijo Ca^{2+} . PTH se v tubulni tekočini ali v krvi veže na receptor za PTH (PTHr), ki je izražen tako na lumenski kot na bazolateralni membrani. Vezava na receptor aktivira protein kinazo A (PKA) in protein kinazo C (PKC). Obe kinazi zavirata aktivnost NHE3, PKC zavre tudi aktivnost Na^+/K^+ ATPaze. PTH tudi zmanjša prepustnost tesnih stikov v proksimalnem tubulu. Kljub opisanemu učinku PTH v proksimalnem tubulu je neto učinek PTH na bilanco kalcija pozitiven, saj reabsorpcija v distalnem tubulu in zbiralcih prevlada nad učinkom v proksimalnem tubulu, kar prispeva k neto dvigu koncentracije prostega kalcija v plazmi (18).

Fosfat

Manj kot 1 % fosfata v telesu je v topni obliki (dihidrogenfosfat ($H_2PO_4^-$) ali monohidrogenfosfat (HPO_4^{2-})), preostali fosfat pa je shranjen kot hidroksiapatit v kosteh (~ 85 %) ali znotrajcelično (~15 %). V urinu najdemo približno 90 % filtriranih fosfatov, v proksimalnem tubulu se reabsorbira približno 90 % filtrirane frakcije. V proksimalnem tubulu poteka reabsorpcija fosfata predvsem po skozicelični poti. Obcelična reabsorpcija fosfata je v primerjavi s skozicelično reabsorpcijo zanemarljiva.

Pri lumenski reabsorpciji filtriranih fosfatov sodelujejo natrijevi/fosfatni simporterji tipa NaPi-II in tipa PiT-2. Družina prenašalcev NaPi-II ima višjo afiniteto za HPO_4^{2-} . Prenášalci tipa NaPi-IIa imajo stehiometrijsko razmerje prenosa $Na^+ : HPO_4^{2-} : 3:1$ in delujejo elektrogeno, medtem ko imajo prenašalci tipa NaPi-IIc stehiometrijsko razmerje $2:1$ in delujejo elektronevtralnno. PiT-2 imajo večjo afiniteto do $H_2PO_4^-$, stehiometrijsko razmerje $Na^+ : H_2PO_4^- : 2:1$ in delujejo elektrogeno. Vsi omenjeni prenašalci temeljijo na sekundarnem aktivnem transportu Na^+ , katerega elektrokemijski gradient vzdržuje bazolateralna Na^+/K^+ ATP-aza. Transportna zmogljivost proksimalnega tubula za fosfat je odvisna predvsem od števila fosfatnih prenašalcev (18).

Fosfat se od opisanih transportnih procesov razlikuje po tem, da je reabsorpcija v proksimalnem tubulu pod hormonskim nadzorom. PTH zmanjšuje proksimalno reabsorpcijo fosfata. PTH akutno zmanjša številčnost apikalnih simporterjev NaPi-IIa s spodbujanjem endocitoze in s tem njihove razgradnje. Zmanjšana reabsorpcija fosfatov vodi v znižanje plazemske koncentracije. Ker fosfatni ioni s kalcijem tvorijo netopne soli, PTH vodi v povišanje plazemske koncentracije kalcija tudi preko opisanega učinka na fosfatne ione v plazmi (19).

PTH inducira endocitozo NaPi-IIa po zapleteni znotrajcelični poti. Vežava PTH na receptorje povzroči fosforilacijo znotrajceličnih beljakovin NHERF-1 preko aktivacije protein kinaze A (PKA) in protein kinaze C (PKC). NHERF-1 sidra NaPi-IIa na citoskelet, njegova fosforilacija pa sproži endocitozo. Neposredno in od PTH neodvisno zaznavanje fosfatov je še en mehanizem, s katerim se lahko uravnava prenos fosfatov v proksimalnem tubulu. Povečana zunajcelična koncentracija fosfata povzroči nastanek FGF23 in aktivira pot MAPK, ki inhibira NaPi-II. Neposredna zaznava fosfatov je še slabo raziskana (18).

Urat

Homeostaza urata (aniona sečne kisline) vključuje zapleteno in dinamično ravnovesje med tremi glavnimi procesi: proizvodnjo, ledvičnim izločanjem in črevesnim izločanjem. Izjemna zapletenost mehanizmov homeostaze urata in njegovo vzdrževanje na visokih ravneh pri ljudeh kaže, da bi ta molekula lahko imela pomembne fiziološke vloge in da ni le preprost odpadni produkt.

Ledvice so običajno odgovorne za približno 60–65 % dnevnega izločanja urata. Urat se v ledvicah prosto filtrira, nato v proksimalnem tubulu reabsorbira, a vzporedno poteka tudi izločanje. Neposrednih dokazov, kateri proces prevladuje, nimamo. Podatek, da se z urinom izloči manj kot 10 % filtriranega urata, nakazuje, da v ledvicah poteka neto reabsorpcija (20).

Tako pri reabsorpciji kot sekreciji urata sodelujejo številni membranski transporterji. URAT1 (SLC22A12) so identificirali kot enega od dveh najpomembnejših prenašalcev za reabsorpcijo urata iz lumenske strani proksimalnega tubula. Drugi je bazolateralni glukozni prenašalec 9 (GLUT9/SLC2A9), ki transportira urat v peritubulne kapilare. Verjetno pri reabsorpciji na lumenski strani sodelujeta tudi organski anionski transporter 4 (OAT4; SLC22A11) in 10 (OAT10/SLC22A13). Za proces izločanja urata so do sedaj prepoznali več transporterjev: lumenski ABCG2/BCRP (ABCG2), NPT1 (SLC17A1), NPT4 (SLC17A3) in MRP4 (ABCC4) ter bazolateralni GLUT9, OAT1, OAT2 in OAT3, vendar so njihove vloge še precej nejasne (20).

Beljakovine z majhno molekulsko maso

Številne beljakovine z majhno molekulsko maso, kot so lizocimi in različni peptidni hormoni, se prosto filtrirajo in odstranjujejo iz lumenske tekočine s proksimalno endocitozo ali lumensko hidrolizo in posledično reabsorpcijo.

Kloridni ioni

Natrijev klorid ni le količinsko najpomembnejši topljenec, ki ga reabsorbira proksimalni tubul, temveč tudi najbolj skrivnosten glede načina reabsorpcije. Cl⁻ se ne reabsorbira po podobnih mehanizmih, kot se reabsorbirajo zgoraj opisane snovi. V nasprotju s koncentracijo Na⁺, ki se vzdolž proksimalnega tubula ohranja praktično enaka kot v plazmi, se koncentracija Cl⁻ hitro poveča za približno 25–30 % nad koncentracijo v plazmi. Ta razlika v koncentraciji med lumnom in medceličnino poganja pasivni prenos Cl⁻ po obcelični poti. Dolgo je veljalo, da poteka reabsorpcija Cl⁻ v proksimalnem tubulu izključno obcelično, vendar je zdaj znano, da je pomemben tudi skožicelični transport Cl⁻, ki je zelo verjetno odgovoren za polovico reabsorpcije Cl⁻ (21).

Po eni izmed predlaganih skožiceličnih poti reabsorpcije Cl⁻ se na lumenski membrani Cl⁻ privzame preko izmenjevalca Cl⁻/oksalat (SLC26A6). Za delovanje izmenjevalca je potrebno oksalat reciklirati preko apikalne membrane, kar verjetno vključuje izmenjevalec oksalat/sulfat. Recikliranje sulfata verjetno poteka preko simporta z Na⁺, ki ga poganja bazolateralna Na⁺/K⁺ ATP-aza. Druga možna pot pa poteka preko izmenjevalca Cl⁻ z deprotonirano oblike metanojske kisline, ki pa je slabše raziskana. V odsotnosti lumenskega oksalata ali deprotonirane oblike metanojske kisline poteka verjetno celotna reabsorpcija Cl⁻ obcelično. Zanimivo je, da obcelično pot pospeši sekrecija Cl⁻ v tubulni lumen, ki jo poganja bazolateralno antiport Cl⁻/bikarbonat. Na prvi pogled je težko razumeti vlogo sekrecije Cl⁻ v tubulni lumen, a predvidevamo, da majhna količina secerniranega Cl⁻ poveča transepitelni elektrokemijski potencial in s tem medcelično pasivno difuzijo (21).

SEKRECIJA V PROKSIMALNEM NEFRONU

Ledvice učinkovito izločajo različne organske anione in katione. Med izločenimi organskimi anioni so velikega kliničnega pomena zdravila, npr. nekateri antibiotiki, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), diuretiki in indikatorske snovi, kot sta fenol rdeče in *p*-aminohipurna kislina (PAH). Klirens PAH je merilo pretoka plazme skozi ledvice, saj ledvice izločijo > 90 % PAH iz plazme v enem prehodu. K ledvičnemu izločanju organskih anionov prispevata dva procesa – glomerulna filtracija in proksimalna tubulna sekrecija. Tubulno izločanje lahko močno presega filtracijo, zlasti ko so organski anioni vezani na plazemske beljakovine. Izločanje PAH je sestavljeno

iz vsaj dveh korakov, in sicer iz privzema iz krvi preko bazolateralne membrane in sproščanja v primarni urin preko apikalne membrane.

Celice proksimalnih tubulov sprejemajo PAH iz krvi v zameno za α -ketoglutarat z izmenjevalcem OAT1. α -ketoglutarat se reciklira v simportu s tremi ioni Na^+ s pomočjo Na^+ -dikarboksilatnega kotransporterja 3 (NaDC3). Ioni Na^+ , ki jih prevzame NaDC3, se črpajo iz celice v zameno za ione K^+ z Na^+/K^+ ATP-azo. Nemoteno delovanje ATP-aze omogoča recikliranje K^+ skozi bazolateralno nameščene K^+ kanale (22).

peritubulnih dejavnikov. Reabsorpcija organskih topljencev in bikarbonata se regulira delno z lumensko koncentracijo vsakega od njih in je odvisna tudi od celovitosti specifičnih celičnih transportnih mehanizmov. Reabsorpcija natrijevega klorida je delno odvisna od transporta organskih topljencev in bikarbonata in delno od drugih mehanizmov, ki so občutljivi na transepitelni osmotski gradient. V Tabeli 2 povzemamo motnje, pri katerih obstajajo dokazi o spremembi delovanja proksimalnih tubulov, in sicer je navedeno mesto motnje reabsorpcije, primarno in sekundarno prizadeti topljenci, prav tako pa tudi neto učinek na reabsorpcijo vode.

MOTNJE REABSORPCIJE V PROKSIMALNEM NEFRONU

Kot je razvidno iz zgoraj opisane normalne fiziologije, je uravnavanje proksimalne reabsorpcije topljencev in vode kompleksno in odvisno od lumenskih, celičnih in

Lumenski dejavniki

Spremembe v hitrosti pretoka in sestavi primarnega urina v lumnu proksimalnega tubula lahko vplivajo na reabsorpcijsko funkcijo. Povečanje lumenskega pretoka lahko poveča razmik na krivulji reabsorpcije zaradi

Tabela 2: Motnje proksimalne reabsorpcije.

Lokacija motnje in primeri	Delež reabsorpcije topljenca			Vpliv na delež reabsorpcije natrija in vode
	Organski topljenci	NaHCO_3	NaCl	
lumenski dejavniki				
hitrost pretoka	↓	↓	↓	↓
filtracija topljencev, ki se ne morejo reabsorbirati			↓↓	↓↓
filtracija topljencev, ki presežejo T_m				
1) glukoza ali AK	↓↓		↓↓	↓↓
2) NaHCO_3		↓↓	↓↓	↓↓
hiperkloremična presnovna acidoza		↓↓	↓↓	↓↓
celični dejavniki				
Fanconijev sindrom	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓
selektivne motnje transporta				
1) ledvične aminoacidurije	↓↓			0 ali ↓
2) ledvične glukozurije	↓↓			0 ali ↓
3) proksimalna ledvična tubulna acidoza		↓↓	↓↓	↓↓
hiperparatiroidizem		↓	↓↓	↓↓
peritubulni dejavniki				
akutna hipotonična hiperhidracija			↓↓	↓↓
sistemska alkalemija				
1) presnovna alkaloza zaradi hiperhidracije		↓↓	↓↓	↓↓
2) hipokapnija		↓↓	↓↓	↓↓

Legenda: 0 – brez spremembe; ↓, ↓↓ in ↓↓↓ – blago, zmerno in močno zmanjšanje.

povečanega glomerulo-tubulnega razmerja. Čeprav se absolutna hitrost reabsorpcije za organske snovi in bikarbonat lahko pri večji filtraciji poveča, tipično postane glomerulo-tubulno ravnovesje, tj. odvisnost reabsorpcije od tubulnega bremena, nepopolno, delež reabsorpcije pa se s tem zmanjša oziroma se poveča dostava topljencev do bolj distalnih delov. Če je ta dostava dovolj povečana, se lahko presežejo omejeni tubulni maksimumi distalnih delov in se topljenci začno pojavljati v urinu. Kot primer navedimo aminoacidurijo v nosečnosti, ki je najverjetneje posledica povečane hitrosti glomerulne filtracije. Po tem mehanizmu deluje tudi povečanje GFR posameznega nefrona pri kroničnih glomerulonefropatijah, katerega posledica je zmanjšan delež proksimalne reabsorpcije topljencev, ki se reabsorbirajo v tem odseku. Reabsorpcija natrijevega klorida je posebej občutljiva na hitrost pretoka primarnega urina oziroma se ta z večanjem hitrosti pretoka tubulne tekočine relativno vedno slabše reabsorbira.

Filtracija topljencev, ki se ne morejo absorbirati, recimo manitola, povzroči osmotsko diurezo. Proksimalna reabsorpcija natrijevega klorida je posebej občutljiva na tovrstne osmotske gradiente, zato se močno zmanjša reabsorpcija soli in vode in pride do zmanjšanja volumna zunajceličnine. Nasprotno pa v primeru osmotske diureze ni tako zelo prizadeta proksimalna reabsorpcija organskih topljencev in bikarbonata (23). Podobno kot za manitol velja, če se določena snov, ki se v normalnih razmerah reabsorbira v celoti, filtrira s hitrostjo pretoka topljenca, ki presega tubulno reabsorpcijsko kapaciteto. V tem primeru se namreč zmanjša delež reabsorpcije tega topljenca, ki ima zato v lumnu osmotski učinek in se zato tudi v tem primeru zmanjša reabsorpcija natrijevega klorida. Primeri topljencev, pri katerih lahko filtracija preseže T_m , so aminokisliline (prirojene motnje čezmerne proizvodnje aminokislin ali okvare mehanizmov za njihovo reabsorpcijo, kjer je normalna hitrost filtracije relativno previsoka), glukoza (diabetična ketoacidoza ali hiperosmolarna koma), ketonska telesa (ketoacidoza) in bikarbonat (akutna metabolna alkalozna zaradi obremenitve z NaHCO_3). Zdravljenje vsake od teh motenj mora vključevati fiziološko raztopino za korekcijo dehidracije (3,24).

Nazadnje izpostavimo še zmanjšanje proksimalne reabsorpcije pri hiperkloremični presnovni acidozi. V tem primeru je zmanjšanje reabsorpcije vode vsaj delno posledica zmanjšane absolutne količine filtriranega in posledično reabsorbiranega bikarbonata. Poleg tega pride do zmanjšanja reabsorpcije natrijevega klorida. Kronična hiperkloremična presnovna acidoza je zato povezana z dehidracijo. Zmanjšanje reabsorpcije klorida

pri tej motnji se pojavi, ker je zmanjšana filtrirana množina bikarbonata, s tem pa koncentracija, za katero lahko med reabsorpcijo pade koncentracija bikarbonata in naraste koncentracija klorida. Ker je gradient za kloridne ione pomemben za reabsorpcijo pomembnega dela NaCl in vode, se sekundarno oba zmanjšata. Delež proksimalne reabsorpcije NaCl se znatno zmanjša, ne samo zaradi zmanjšane sposobnosti reabsorpcije, ampak tudi zato, ker se zaradi hiperkloremije poveča filtracijsko breme. Terapevtska korekcija koncentracije bikarbonata z alkalnimi snovmi spremeni okvaro reabsorpcije klorida in vode. So pa za presnovne acidoze predlagali tudi druge potencialne patogenetske mehanizme, ki okvarjajo reabsorpcijo v proksimalnem tubulu (25, 26).

Celični dejavniki

Motnje celovitosti celične membrane in prenašalnih sistemov, oskrbe z energijo ali pasivne prepustnosti proksimalnega tubula lahko vplivajo na kotransport natrija. Generalizirana okvara proksimalne reabsorpcije vseh normalno reabsorbiranih topljencev in njihova izguba z urinom se imenuje Fanconijev sindrom (sindrom de Toni-Debre-Fanconi). Pri tem sindromu sta ob normalnih tubulnih bremenih (normalno filtrirani množini) zmanjšana proksimalna reabsorpcija in povečano izločanje topljencev, ki se v normalnih razmerah v veliki meri reabsorbirajo, z urinom, tj. aminokislin, glukoze, bikarbonata, fosfata in urata. Plazemske koncentracije vseh teh topljencev se zato zmanjšajo. Nastane tudi hipokalemija. Patofiziološka osnova te motnje še zmeraj ni v celoti razjasnjena. V modelu Fanconijevega sindroma z maleinsko kislino so pokazali normalno lumensko reabsorpcijo, se je pa močno povečalo pasivno povratno puščanje že reabsorbiranih topljencev (27). Druga možnost je zmanjšana oskrba z energijo, ki je potrebna za reabsorpcijo, zaradi zmanjšanih znotrajceličnih zalog fosfata, kar se lahko pojavi pri reverzibilnem Fanconijevem sindromu pri osebah z dedno intoleranco za fruktozo in tudi v modelu z maleinsko kislino. Dodatne patofiziološke razlage za zmanjšanje od natrija odvisnega kotransporta topljencev so primarno zmanjšanje aktivnosti Na/K ATP-aze , povečanje prepustnosti celic za natrij, okvara bazolateralnih reabsorpcijskih poti, motena fizična celovitost proksimalnih tubulov (npr. zaradi tubulointersticijskih bolezni) in generalizirano povečanje paracelularne prepustnosti. Simptomi so običajno predvsem posledica hipokalemije in motene presnove kosti (osteomalacija, rahitis) in zaostanka v rasti zaradi presnovne acidoze, spremenjene presnove vitamina D in hiperparatiroidizma. Cilj zdravljenja je preprečiti ali izboljšati osnovno bolezen, če je to mogoče. Simptomatsko

zdravljenje poteka z velikimi odmerki bikarbonata in kalija v povezavi s poskusi zmanjšanja volumna zunajceličnine z diuretiki, kar zmanjšuje GFR in tubulno breme (28–30).

Obstajajo tudi selektivne okvare reabsorpcije topljencev, pri katerih je genetsko okvarjen en sam lumenski ali peritubulni membranski prenašalec. Selektivne motnje reabsorpcije so dobro opisane za aminokislino, glukozo in bikarbonat, pri katerih obstajajo mutacije, ki fenotipsko spreminjajo disociacijsko konstanto ali tubulni maksimum. Doslej so opisali okvare za praktično vse aminokislino, dejansko pa številne prenašalne molekule prepoznali šele, ko so pri kakšnem bolniku opisali specifično aminoacidurijo. Zanimivo in klinično pomembno je, da okvare v reabsorpciji tipično spremljajo okvare gastrointestinalne absorpcije in da so raziskave o slednji vodile do sklepanja, da sorodni mehanizmi in okvare obstajajo tudi v ledvicah.

Klasična raziskava na tem področju je odkrivanje patofiziologije Hartnupovega sindroma. Pri tem sindromu gre za okvaro apikalnega prenašalca za nevtralne aminokislino, torej tudi triptofana. Če se triptofan zaužije v obliki dimerov ali oligomerov z drugimi aminokislinami, pa je intestinalna absorpcija normalna. To dokazuje, da pri tej bolezni ni okvarjen prehod preko bazolateralne membrane in tudi da ni težava v povečanem vračanju nazaj v lumen. Danes vemo, da se dimerne oblike aminokislin prenašajo v ločenem prenašalnem sistemu s t. i. prenašalci Pept v kotransportu z vodikovimi kationi, nato pa znotrajcelično ali zunajcelično razgradijo do monomerov. Če ekstrapoliramo pravkar povedano na ledvice, se v proksimalnem tubulu v monomerni obliki filtrirane molekule triptofana ne morejo reabsorbirati in se izgube z urinom, še vedno pa se lahko reabsorbirajo dipeptidi in tripeptidi, ki vsebujejo triptofan. Edina klinično pogosta aminoacidurija je cistinurija, pri kateri se ne morejo reabsorbirati štiri dibazne aminokislino (cistin, lizin, ornitin, arginin). Zaradi hiperistinurije lahko nastanejo cistinski kamni, ki predstavljajo do 2 % vseh ledvičnih kamnov. Zdravljenje vključuje povečanje diureze, alkalizacijo urina in aplikacijo penicilamina. Penicilamin tvori s cistinom disulfid, ki je 50-krat bolj topen od samega cistina (31).

Ledvične glukozurije so benigne genetske bolezni, za katere je značilno izločanje več kot 5–15 g glukoze na dan ob normalni plazemski koncentraciji glukoze. Glede na definicijo torej v to skupino ne sodijo nevarnejše oblike glukozurije, ki se pojavijo ob zvišani koncentraciji glukoze v plazmi zaradi preseženega tubulnega transportnega maksimuma. Prav tako pri teh boleznih tipično ni potrebno zdravljenje (5).

Proksimalna tubulna acidoza je selektivna okvara proksimalne tubulne acidifikacije. Po definiciji se pri tej motnji izloči več kot 15 % filtriranega bikarbonata. Navadno so vzrok prirojena napaka ali zaviralci karbonske anhidraze. Acidoza pri teh motnjah navadno ni huda, plazemska koncentracija bikarbonata pa redko nižja od 18 mmol/l. Uporaba acetazolamida kot eksperimentalnega modela za te motnje kaže, da se proksimalna reabsorpcija bikarbonata lahko spreminja glede na obremenitev, vendar je reabsorbirani delež manjši od normalnega. Okvara proksimalne acidifikacije povzroči znatno povečanje distalne dostave ob normalni obremenitvi z bikarbonatom, zato se zaradi omejenih reabsorpcijskih zmoglosti v distalnih odsekih razvije bikarbonaturija. Ko se tubulna obremenitev s filtriranim bikarbonatom zaradi zniževanja plazemske koncentracije v sklopu presnovne acidoze začne zmanjševati, se zmanjšuje tudi množina bikarbonata, ki se dostavlja v distalne dele. Filtrirana obremenitev se v celoti reabsorbira, ko distalni nefron lahko reabsorbira ves vanj dostavljeni bikarbonat. Na tej točki se doseže prag, ko bikarbonata v urinu ni več, acidoza se ne poslabšuje več in ko se doseže normalno neto izločanje kislin in acidifikacija urina. Je pa pri tej motnji težava povečan delež izločanja kalija in pojavi se hipokalemija, saj se poveča izločanje kalija zaradi distalnega dovajanja večjih množin bikarbonata, ki se obnaša kot slabo reabsorbiran anion, in dodatno zaradi hiperreninemičnega hiperaldosteronizma. Hiperaldosteronizem je posledica dehidracije, ki pa je ponovno posledica zmanjšane tiste komponente proksimalne reabsorpcije NaCl in vode, ki je odvisna od reabsorpcije bikarbonata. Izgube kalija se še poslabšajo ob korekciji plazemskega bikarbonata in povečani distalni dostavi bikarbonata. Zdravljenje je usmerjeno v zdravljenje osnovne bolezni, če je to mogoče. Zagotavljata se zadosten vnos baz in kalija, da se izboljšata presnovna kostna bolezen in hipokalemija. Ker je frakcijsko izločanje bikarbonata iz proksimalnega nefrona nenormalno veliko, so za korekcijo acidoze potrebne velike količine baz, običajno vsaj 10–15 mmol/kg na dan v obliki natrijevega in kalijevega bikarbonata ali njegovega ekvivalenta citrata, ki ga bolniki navadno bolje prenašajo. Poleg tega se dajo diuretiki za izboljšanje deleža proksimalne reabsorpcije, pri čemer so mehanizmi nadaljnja dehidracija in zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije ter s tem tubulnega bremena (5,32).

Obstajajo tudi prirojene motnje tako reabsorpcije kot sekrecije urata. Pri tem se pri prizadetih osebah pojavita hiperurikozurija z nastankom kamnov ali hiperurikemija z napadi putik. Zdravljenje za preprečevanje nastanka kamnov sečne kisline vključuje povečevanje diureze in zdravila za inhibicijo nastajanja urata (5, 33).

Kot smo že omenili, hiperparatiroidizem povzroča fosfatno diurezo, prizadeti pa sta tudi reabsorpcija NaCl in v veliko manjši meri reabsorpcija bikarbonata. Ni docela razjasnjeno, ali se v teh okoliščinah kadarkoli pojavi klinično pomembna presnovna acidoza (34). Druge motnje izločanja kalcija in fosfata presegajo okvir tega prispevka.

Peritubulni dejavniki

Čeprav se veliko virov osredotoča predvsem na celične dejavnike reabsorpcije, predvsem na specifične prenašalne sisteme v apikalni plazmalemi, in delno na lumenske dejavnike in glomerulo-tubulno ravnovesje, torej odnos med filtriranim bremenom in reabsorpcijskim maksimumom, na proksimalno reabsorpcijo močno vplivajo tudi peritubulne Starlingove sile in vrednost pH. Zunajcelični volumen brez koloidno oziroma osmotsko aktivnih delcev lahko močno zmanjša peritubulni koloidni osmotski tlak. To lahko zlasti močno zmanjša reabsorpcijo NaCl. Relativno povečanje prostornine (hipotonična hiperhidracija) navadno ne spremeni bistveno reabsorpcije organskih topljencev in bikarbonata, dokler so filtrirane koncentracije teh topljencev razmeroma normalne. Lahko pa proksimalno reabsorpcijo bikarbonata zmanjša alkalemija, bodisi respiratorna bodisi presnovna. Kronična hipokapnija (zaradi bivanja na visokih nadmorskih višinah) povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije bikarbonata, ki je vsaj delno posledica proksimalnih mehanizmov. Pri presnovni alkalozii sicer zvišanje koncentracije bikarbonata v lumnu zaradi višje plazemske koncentracije spodbuja proksimalno reabsorpcijo bikarbonata, vendar temu nasprotuje zaviralni učinek višje peritubulne koncentracije bikarbonata in dodatno sama alkalemija. Tako se proksimalna reabsorpcija bikarbonata v primerjavi z normalnimi vrednostmi ne spremeni. Ker proksimalna reabsorpcija bikarbonata pri kronični presnovni alkalozii torej ni neto zvečana, lahko v teh okoliščinah predvsem dva dejavnika dodatno preprečujeta prevelike izgube bikarbonata z urinom. Z drugimi besedami, pri presnovni alkalozii bi morale biti ledvice načeloma ob velikem filtriranem bremenu bikarbonata sposobne povečati izločanje bikarbonata in s tem zlahka korigirati presnovno alkalozo, a sta v 70. letih Donald Seldin in Floyd Rector utemeljila model volumna zunajceličnine kot ključnega dejavnika za nastanek oziroma vzdrževanje alkalemije (35).

Pomemben del modela Seldina in Rectorja, ki je navadno poznan študentom medicine, je tudi t. i. paradokсна acidurija, kjer pri bruhanju kljub presnovni alkalozii pride do izločanja kislega urina zaradi dehidracije. Ta fenomen je sicer poznan že precej dlje, saj sta ga že leta 1924 na psih podrobno opisala Gamble in Ross (36), podrobneje pa takoj po 2. svetovni vojni van Slyke in Evans (37).

Po eni strani lahko pri določenih oblikah kronične presnovne alkalozie pride do zmanjšanja GFR, tako da obremenitev s filtriranim bikarbonatom ni večja od običajne in je zato normalna stopnja proksimalne acidifikacije dovolj, da ne pride do prevelike dostave bikarbonata v distalne tubule. To je značilno za okoliščine z dehidracijo in zmanjšanjem GFR, tipično zaradi bruhanja. Po drugi strani pa lahko zvečana sposobnost distalne acidifikacije, recimo pri primarnem hiperaldosteronizmu ali pri aktivaciji sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) zaradi uporabe tiazidnih diuretikov ali diuretikov zanke, kompenzira povečano obremenitev distalnih tubulov s filtriranim bikarbonatom. Tudi v tem primeru ne pride do bikarbonaturije (38). V nasprotju s kronično presnovno alkalozo nobeden od navedenih mehanizmov ne deluje pri akutni presnovni alkalozii, recimo ob infuzijah bikarbonata brez koloidov v eksperimentalne namene. V tem primeru zaviralni učinek alkalemije na proksimalno reabsorpcijo bikarbonata in hiperhidracija skupaj zmanjšata delež NaCl in bikarbonata, ki se reabsorbira v proksimalnem nefronu (3).

ZAKLJUČEK

Racionalno razumevanje patofiziologije proksimalnega nefrona je zahtevno, saj so zanj potrebna vsaj osnovna znanja genetike in molekularne biologije, fizikalne kemije in biokemije, celične in sistemske fiziologije, hkrati pa motnje v delovanju proksimalnega nefrona pogosto vodijo v kompleksne internistične klinične slike oziroma se lahko pojavljajo kot posledica številnih drugih internističnih stanj. Avtorji prispevka upamo, da smo z miselnim okvirom, ki je osredinjen na lumenske, celične in peritubulne vidike delovanja proksimalnega nefrona ter povezuje normalno in patološko fiziologijo oziroma ju logično mehanicistično razlaga s klinično relevantnimi stanji, bralcu razumevanje te kompleksne tematike vsaj malo olajšali.

LITERATURA

1. Curthoys NP, Moe OW. Proximal tubule function and response to acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1627–38.
2. Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease. *Pflugers Arch*. 2020; 472: 1345–70.
3. Cogan MG. Disorders of proximal nephron function. *Am J Med*. 1982; 72: 275–88.
4. Koeppen BM, Stanton BA. *Berne and Levy physiology e-book*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017.
5. Yu ASL, Chertow GM, Luyckx V, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. *Brenner and Rector's the kidney e-book*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015.
6. Lemaire M. Novel Fanconi renotubular syndromes provide insights in proximal tubule pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021; 320: F145–60.
7. Hotait ZS, Lo Cascio JN, Choos END, Shepard BD. The sugar daddy: the role of the renal proximal tubule in glucose homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022; 323: C791–803.
8. Barfuss DW, Schafer JA. Flow dependence of nonelectrolyte absorption in the nephron. *Am J Physiol*. 1979; 236: F163–74.
9. Burgen AS. A theoretical treatment of glucose reabsorption in the kidney. *Can J Biochem Physiol*. 1956; 34: 466–74.
10. Woolf LI, Goodwin BL, Phelps CE. T-m-limited renal tubular reabsorption and the genetics of renal glucosuria. *J Theor Biol*. 1966; 11: 10–21.
11. Shankel SW, Robson AM, Bricker NS. On the mechanism of the splay in the glucose titration curve in advanced experimental renal disease in the rat. *J Clin Invest*. 1967; 46: 164–72.
12. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011; 32: 515–31.
13. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 5–14.
14. Gronda E, Jessup M, Iacoviello M, Palazzuoli A, Napoli C. Glucose metabolism in the kidney: neurohormonal activation and heart failure development. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9: e018889.
15. Makrides V, Camargo S, Verrey F. Transport of amino acids in the kidney. *Compr Physiol*. 2014; 4: 367–403.
16. Wagner CA, Imenez Silva PH, Bourgeois S. Molecular pathophysiology of acid-base disorders. *Semin Nephrol*. 2019; 39: 340–52.
17. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 1050–60.
18. Lee JJ, Plain A, Beggs MR, Dimke H, Alexander RT. Effects of phospho- and calcitropic hormones on electrolyte transport in the proximal tubule. *F1000Res*. 2017; 6: 1797.
19. Khan M, Jose A, Sharma S. *Physiology, parathyroid hormone*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2023.
20. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate handling in the human body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18: 34.
21. Planelles G. Chloride transport in the renal proximal tubule. *Pflugers Arch*. 2004; 448: 561–70.
22. Burckhardt G, Bahn A, Wolff NA. Molecular physiology of renal p-aminohippurate secretion. *News Physiol Sci*. 2001; 16: 114–8.
23. Steinmetz PR, Bank N. Effects of acute increases in the excretion of solute and water on renal acid excretion in man. *J Clin Invest*. 1963; 42: 1142–9.
24. Do C, Vasquez PC, Soleimani M. *Metabolic alkalosis pathogenesis, diagnosis, and treatment: core curriculum 2022*. *Am J Kidney Dis*. 2022; 80: 536–51.
25. Cogan MG, Rector FC, Jr. Proximal reabsorption during metabolic acidosis in the rat. *Am J Physiol*. 1982; 242: F499–507.
26. Bobulescu IA, Moe OW. Na⁺/H⁺ exchangers in renal regulation of acid-base balance. *Semin Nephrol*. 2006; 26: 334–44.
27. Bergeron M, Dubord L, Hausser C, Schwab C. Membrane permeability as a cause of transport defects in experimental Fanconi syndrome. A new hypothesis. *J Clin Invest*. 1976; 57: 1181–9.
28. Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 13: 115–31.
29. Foreman JW, Roth KS. Human renal Fanconi syndrome – then and now. *Nephron*. 1989; 51: 301–6.
30. Yudkoff M, Foreman JW, Segal S. Effects of cysteamine therapy in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*. 1981; 304: 141–5.
31. Halperin EC, Thier SO, Rosenberg LE. The use of D-penicillamine in cystinuria: efficacy and untoward reactions. *Yale J Biol Med*. 1981; 54: 439–46.
32. Kashoor I, Battle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2019; 38: 267–81.
33. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 999–1008.
34. Coe FL. Magnitude of metabolic acidosis in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*. 1974; 134: 262–5.
35. Seldin DW, Rector FC Jr. Symposium on acid-base homeostasis. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. *Kidney Int*. 1972; 1: 306–21.
36. Gamble JL, Ross SG. The factors in the dehydration following pyloric obstruction. *J Clin Invest*. 1925; 1: 403–23.
37. Van Slyke KK, Evans EI. The paradox of aciduria in the presence of alkalosis caused by hypochloremia. *Ann Surg*. 1947; 126: 545–67.
38. Emmett M. Metabolic alkalosis: a brief pathophysiologic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 1848–56.

Avtor za dopisovanje:

Izr. prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.

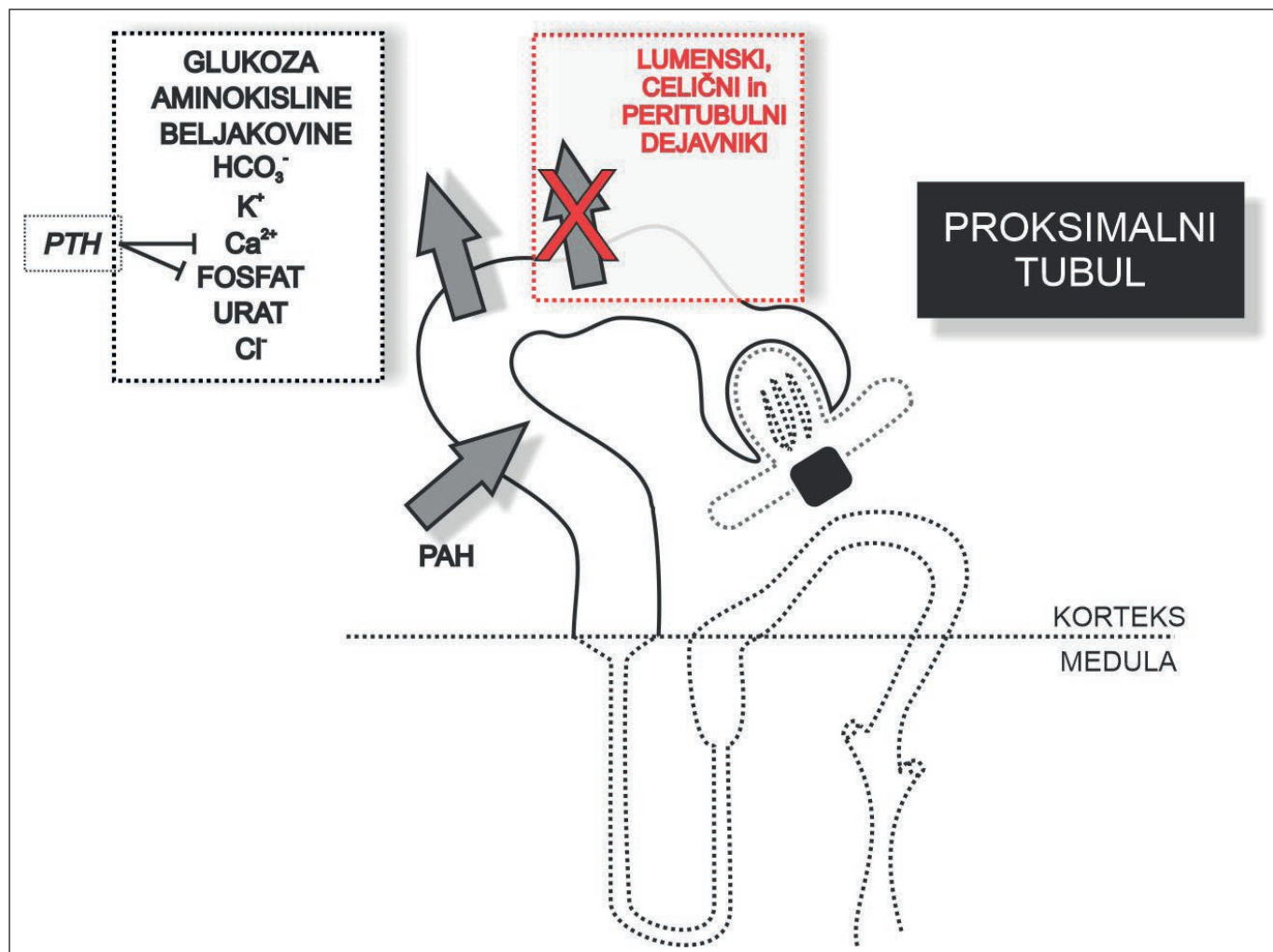
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Inštitut za fiziologijo

Taborska ulica 8, 2000 Maribor

e-mail.: andraz.stozer@um.si

SLIKOVNI IZVLEČEK



AKUTNA LEDVIČNA OKVARA PRI ODRASLEM INTERNISTIČNEM BOLNIKU

ACUTE KIDNEY INJURY IN AN ADULT INTERNAL MEDICINE PATIENT

Tadej Petreski¹, Nejc Piko², Sebastjan Bevc^{1,3}

¹ Klinika za interno medicino, Oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

² Klinika za interno medicino, Oddelek za dializo, Univerzitetni klinični center Maribor

³ Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Akutna ledvična okvara (ALO) je pogost sindrom pri odraslih internističnih bolnikih, ki lahko vodi v življenje ogrožajoče stanje. Potrebna je čimprejšnja postavitev diagnoze, optimizacija tekočinskega ravnovesja in ukinitve nefrotoksičnih zdravil. Po odstranitvi vzrokov za ALO je zdravljenje podporno. Ledvično delovanje se večinoma izboljša. Čas ukrepanja je ključnega pomena, saj lahko dolgotrajna ALO vodi do nepovratne okvare in pojava kronične ledvične bolezni, v nekaterih primerih lahko celo privede do končne ledvične odpovedi. Posebno pozornost je potrebno nameniti pojavu zapletov ALO kot so hiperkalemija, presnovna acidoza, uremija ali hipervolemija, ter jih ustrezno popraviti. Slednje vedno ni možno, kar lahko vodi v potrebo po nadomestnem ledvičnem zdravljenju.

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, presnovna acidoza, hiperkalemija, odrasli, interna medicina.*

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a common syndrome in adult internal medicine patients that can lead to a life-threatening state. Rapid diagnosis, optimisation of fluid balance and cessation of nephrotoxic medications are necessary. After removal of the factors that caused the AKI, the treatment becomes supportive. The kidney function usually recovers. The time to action is vital as long-term AKI can lead to irreversible kidney damage and the development of chronic kidney disease or, in some cases, chronic kidney failure. Particular attention should be given to recognising and treating AKI complications, such as hyperkalaemia, metabolic acidosis, uraemia, or hypervolaemia. This treatment is not always possible, which can lead to the need for kidney replacement therapy.

Key words: *acute kidney injury, metabolic acidosis, hyperkalaemia, adults, internal medicine.*

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) je heterogeni sindrom, za katerega je značilen nenaden padec glomerulne filtracije, s porastom vrednosti dušičnih retentov, in/ali zmanjšano izločanje seča – oligurija, ki je pri odraslih opredeljena z izločanjem seča < 20 ml/h ali < 500 ml/dan (1–3). Je sorazmerno pogosto obolenje, ki prizadene med 3 in 20 % hospitaliziranih bolnikov in kar do 60 % bolnikov na oddelkih intenzivne terapije (1–4). Različni epidemiološki podatki so najverjetneje posledica raznolikih kriterijev za opredelitev stanja, ki so se tekom let velikokrat spremenili.

OPREDELITEV AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Opredelitev ALO se je večkrat spremenila. Leta 2004 je ADQI (*angl.* Acute Dialysis Quality Initiative) predstavila kriterije RIFLE (*angl.* Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage), nato je leta 2007 AKIN (*angl.* Acute Kidney Injury Network) razvil svojo opredelitev in šele leta 2012 smo dobili trenutno veljavno opredelitev KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (3).

KDIGO (5) definira ALO kot:

- porast serumskega kreatinina za $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ v 48 urah, ali
- porast serumskega kreatinina za $\geq 1,5$ -krat glede na predhodno vrednost znotraj zadnjih 7 dni, ali
- zmanjšanje diureze na < 0,5 ml/kg/uro v zadnjih šestih urah.

Z namenom napovedovanja poteka ALO se je sindrom ob opredelitvi razdelil na tri stopnje:

- ALO 1. stopnje: porast serumskega kreatinina med 1,5–1,9-krat ali porast serumskega kreatinina za $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ ali zmanjšanje diureze na < 0,5 ml/kg/uro v 6 do 12 urah;
- ALO 2. stopnje: porast serumskega kreatinina med 2–2,9-krat ali zmanjšanje diureze na < 0,5 ml/kg/uro za 12 do 24 ur;
- ALO 3. stopnje: porast serumskega kreatinina nad 3-krat ali porast serumskega kreatinina na $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$ ali zmanjšanje diureze na < 0,3 ml/kg/uro, ki traja več kot 24 ur ali anurija, ki traja več kot 12 ur ali pričetek nadomestnega zdravljenja.

ETIOLOGIJA

Tradicionalno smo vzroke za nastanek ALO delili na tri velike skupine:

- prerrenalne, ki zaobjemajo 50–70 % primerov;
- porenalne oz. obstruktivne, ki zaobjemajo približno 5 % primerov; in
- renalne oz. intrinzične vzroke (3,6).

Prerenalna ledvična okvara nastane zaradi nezadostnega pretoka plazme preko renalnih arterij in s tem nezadostnega znotrajglomerulnega hidrostatskega tlaka, da bi ledvici dosegli normalno glomerulno filtracijo. To lahko nastane zaradi hipovolemije, zmanjšane srčnega minutnega iztisa, zmanjšane učinkovitega cirkulirajočega volumna (pri kongestivnem srčnem popuščanju ali jetrni cirozi) ali oslabiljene ledvične avtoregulacije (jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACEI) ali receptorjev angiotenzina (ARB)). Ob razrešitvi vzročne težave in povrnitvi ustreznega pretoka preko ledvičnega žilja se ledvična okvara hitro razreši. V kolikor prerrenalna ALO traja dalj časa, lahko vodi v ishemično okvaro, ki jo imenujemo akutna tubulna nekroza (ATN) in se spremeni v intrinzični vzrok ledvične okvare (6).

Intrinzična ledvična okvara lahko nastane iz več vzrokov. Okvarijo se lahko glomeruli (akutni glomerulonefritis), tubuli in intersticij (ishemija, sepsa/okužba, nefrotoksini), ali žilje (vaskulitis, maligna hipertenzija, trombotična mikroangiopatija (TMA)). Poglavitni vzrok okvare tubulov in intersticija so nefrotoksini, ki jih delimo na eksogene (kontrastna sredstva, aminoglikozidi, cisplatin, amfotericin B, zaviralci protonske črpalke, NSAID) ali endogene (hemoliza, rhabdomioliza, plazmocitom, kristalurija) (6). Najpogostejša histološka oblika intrinzične ledvične okvare je ATN, ki praviloma nastane zaradi ishemije ali nefrotoksinov. Ima tri faze: sprva pride do okvare ledvičnega delovanja zaradi škodljivega dejavnika, nato sledi vzdrževalna faza – oligoanurična faza, v kateri se ledvično delovanje ne slabša ali izboljša in lahko traja 2–3 tedne, le tej pa sledi faza okrevanja, za katero je značilna slabša koncentracijska sposobnost ledvic – poliurična faza (4).

Porenalno ledvično okvaro praviloma povzroči zaprtje odvoda sečnega mehurja ali bilateralno zaprtje ureteropelvičnega ustja (tudi unilateralno pri solitarni ledvici). Najpogosteje se to pojavi pri benigni hipertrofiji prostate, lahko pa tudi pri ledvičnih kamnih, zapori urinskega katetra, krvnih strdkih, kompresiji zaradi neoplazem, retroperitonealni fibrozi, nevrogenem mehurju ali uporabi antiholinergičnih zdravil (6).

DIAGNOSTIKA

Za postavitev diagnoze je potrebno določiti serumski kreatinin in/ali spremljati urno diurezo. Nekoliko bolj zahtevno je etiološko opredeliti bolnikovo težavo, ki je privedla do ALO. Celovita diagnostika ledvične okvare tako temelji na anamnezi, telesnem pregledu, pregledu uporabljenih zdravil in prehranskih dodatkov, laboratorijskih testih in slikovni diagnostiki, kjer se večinoma uporablja ultrazvočna preiskava sečil, v primeru indikacije pa se v diagnostiki poslužimo tudi ledvične biopsije (4).

Že anamneza in telesni pregled nam lahko podata močan sum na etiologijo bolezni. Pri bolnikih, ki imajo nizek krvni tlak, so tahikardni ali kažejo druge znake hipovolemije, lahko posumimo na prerenalni vztrok. Pri značilnih medikamentoznih izpuščajih lahko posumimo na akutni intersticijski nefritis (AIN). Ob modrih prstih lahko razmišljamo o holesterolni emboliji. V primeru izrazite hipervolemije pri srčnem bolniku razmišljamo o kardiorrenalnem sindromu, pri zlateničnem bolniku z ascitesom in znaki portalne hipertenzije o hepatorenalnem sindromu (7).

Treba je opraviti laboratorijsko analizo seča z mikroskopskim pregledom sedimenta. Ob tem je smiselno kvantificirati morebitno proteinurijo, kar lahko naredimo z uporabo enkratnega vzorca seča, kjer določimo razmerje med urinskima albuminom in kreatininom (*angl.* urine albumine to creatinine ratio, ACR) ali urinskimi proteini in kreatininom (*angl.* urine protein to creatinine ratio, PCR). Dokončno nam proteinurijo potrdi določitev proteinurije v 24-urnem urinu (Biuret). Ob prisotnosti hematurije in/ali proteinurije razmišljamo o glomerulnih boleznih ali vaskulitisih. V primeru sterilne piurije (še posebej z dokazano eozinofilurijo) je potrebno razmisliti o možnosti AIN. V preteklosti se je uporabljala tudi določitev natrija v seču in izračunalo frakcijsko izločanje natrija (FENa) z namenom lažjega ločevanja med prerenalno ALO in ATN, ki se zadnje čase opušča (7).

Glede na široko dostopnost obposteljnega ultrazvoka se dandanes v urgentnih ambulantah ali ob sprejemu na oddelek že takoj opravi tudi orientacijski ultrazvok sečil, ki nam lahko potrdi ali ovrže obstrukcijo in porenalno etiologijo ALO. Praviloma se kasneje še vedno opravi tudi formalni ultrazvok sečil, ki nam lahko poda še dodatne informacije o strukturnih motnjah ledvic. V primeru suma na ledvične kamne lahko opravimo tudi nativni CT trebuha brez kontrastnega sredstva, ki je za nefrolitiazno bolj občutljiva preiskava od ultrazvoka sečil (7).

V kolikor z doslej opravljenimi preiskavami še ne uspemo opredeliti etiologije ALO ali pa ugotavljamo prisotnost

nefrotskega ali nefritičnega sindroma, se lahko poslužimo še razširjenih laboratorijskih in imunoloških preiskav kot tudi ledvične biopsije. Pri nefrotskem sindromu tako določimo še glikiran hemoglobin (HbA1c), ANA (*angl.* anti-nuclear antibody), anti-dsDNA (*angl.* anti-double stranded deoxyribonucleic acid), anti-PLA2R (*angl.* anti-phospholipase A2 receptor), anti-THSD7A (*angl.* thrombospondin type 1 domain-containing 7A), elektroforezo serumskih in urinskih beljakovin z imunofiksacijo ter serumske proste lahke verige, markerje hepatitisov B in C ter HIV in raven komplementa C3 in C4 (v določenih primerih je potrebna tudi razširjena diagnostika motenj komplementa). Pri sumu na glomerulonefritis oz. nefritičnem sindromu prav tako določimo ANA, anti-dsDNA, markerje hepatitisov, raven komplementa C3 in C4, dodatno pa še ANCA (*angl.* antineutrophil cytoplasmic antibodies), protitelesa anti-GBM (*angl.* anti-glomerular basement membrane) in krioglobuline (8).

PREPREČEVANJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Do sedaj smo opredelili že več dejavnikov tveganja za razvoj ALO. Pri vsakem bolniku moramo presoditi, ali so prisotni: hipovolemija, visoka starost, ženski spol, črna rasa, kronična ledvična bolezen, druge kronične bolezni, anemija, malignomi ipd. Dodatno nas skrbijo bolniki, ki so izpostavljeni: kritičnim boleznim, sepsi, cirkulatornemu šoku, opeklanam, poškodbam, velikim operacijam, nefrotoksičnim učinkovinam ali jodnim kontrastnim sredstvom (1). Za dodatno pomoč pri iskanju bolnikov, ki bodo potencialno razvili ALO, so v zadnjih letih razvili tudi številne biološke označevalce (biomarkerje), ki pa večinoma še niso v široki uporabi. Med urinske spadajo: TIMP-2 (*angl.* tissue inhibitor of metalloproteinase-2), IGF-BP7 (*angl.* insuline like growth factor-binding protein 7), NGAL (*angl.* neutrophil gelatinase associated lipocalin), KIM-1 (*angl.* kidney injury marker-1), L-FABP (*angl.* liver-type fatty acid binding protein), cistatin C; med serumske pa spadajo: NGAL, cistatin C, pro-enkefalin (2). Meta-analiza je pokazala, da so za napoved ALO, povezane s sepsom, najbolj povedni urinski KIM-1, urinski NGAL, serumski NGAL in tudi urinski interlevkin 18 (9).

Za preprečevanje razvoja ALO žal nimamo na voljo veliko ukrepov. Ključni ukrep predstavlja optimizacija tekočinskega ravnovesja, kjer si lahko pomagamo s primernim uživanjem soli in tekočin peroralno, po potrebi tudi z administracijo intravenskih tekočin. Potrebno se je izogibati diuretiki terapiji in uporabi ACEI, ARB ter SGLT-2 (*angl.* sodium glucose co-transporter 2) zaviralcev in

nefrotoksičnih učinkovin, kot so NSAID in jodna kontrastna sredstva. Kjer je le-to mogoče, je potrebno uporabiti monitoriranje terapevtskih ravni nefrotoksičnih učinkovin kot so vankomicin, aminoglikozidi, kalcinevrinski inhibitorji ipd. (1).

ZDRAVLJENJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Osnovo zdravljenja ALO predstavljajo enaki ukrepi kot jih uporabljamo za preprečevanje razvoja ALO. Ključno je odstraniti vzročni dejavnik, ki je do ALO privedel. Dodatno moramo posebno pozornost nameniti zdravilom, ki se izločajo preko ledvic, saj je treba njihovo odmerjanje prilagoditi. Pri prerenalni ALO se velikokrat poslužujemo infuzij kristaloidnih tekočin in optimizacije srčne funkcije,

po potrebi z vazopresorji ali inotropi. Pri porenalni ALO je potrebna dekompresija sečil z uporabo urinskega katetra, občasno tudi z namestitvijo nefrostom. AIN se zdravi s prekinitvijo aplikacije učinkovine, ki ga je povzročila. Pri glomerulonefritisih in vaskulitisih uporabljamo imunosupresivno zdravljenje (metilprednizolon, ciklosporin, ciklofosamid, rituksimab). Obravnava ATN je podporna (3).

Z višanjem stopenj ALO se večja tudi možnost njenih zapletov: hiperkalemija, presnovna acidoza, uremija (encefalopatija in perikarditis) in hipervolemija. Vsako od opisanih stanj lahko vodi v potrebo po nadomestnem ledvičnem zdravljenju, praviloma z uporabo hemodialize (2). Pri hiperkalemiji in EKG spremembah uporabimo parenteralni kalcijev glukonat ali kalcijev klorid za stabilizacijo miokarda. Kalij premaknemo intracelularno z

KIDIGO stopnje in morebitni zapleti	Dejavniki tveganja Višja starost, pridružene bolezni, KLB (znižana oGF, albuminurija)		Zapleti Hipervolemija, elektrolitske motnje, (hiperkalemija, presnovna acidoza, hiponatremija in hipernatremija, hipokalcemija in hiperkalcemija, hiperfosfatemija, hiperkalcemija), uremični zapleti (encefalopatija, perikarditis, srbečica, krvavitve), toksičnost zdravil	
	Stopnja 1 Serumski kreatinin: 1.5–1.9 kratni porast ali porast za $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ali diureza $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ v obdobju 6–12 h			
Vzroki, okoliščine in laboratorijska ter slikovna odstopanja	Stopnja 2 Serumski kreatinin: 2.0–2.9 kratni porast ali diureza $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ za 12 do 24 ur			
	Stopnja 3 Pričetek nadomestnega ledvičnega zdravljenja ali serumski kreatinin: $\geq 3,0$ kratni porast ali $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ ali diureza: $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ za $\geq 24 \text{ h}$ ali anurija $\geq 12 \text{ h}$			
	Zmanjšana ledvična perfuzija Vzroki Hipovolemija; srčna, pljučna, ali jetrna obolenja; sepsa; povišan intra-abdominalni tlak; stenoza renalnih arterij; toksičnost NSAID Okoliščine Znaki hipovolemije ali hipervolemije; SIRS; visok krvni tlak Odstopanja Koncentriran urin; brez RTE celic ali cilindrov		Obstrukcija sečil Vzroki Obstruktivna nefropatija Okoliščine Simptomi s strani sečil; anamneza nefrolitaze, neoplazije genitourinarnega trakta; ali retroperitonealna obolenja Odstopanja Hidronefroza; olajšanje ob uporabi urinskega katetra	Parenhimska ledvična okvara, ki ni ATN Vzroki Akutni glomerulonefritis; akutni intersticijski nefritis; pielonefritis; trombotična mikroangiopatija; čepna nefropatija; infarkt ledvice; ateroembolija Okoliščine Sistemska obolenja; mikroangiopatična hemoliza Odstopanja Hematurija z eritrocitnimi cilindri; piurija z levkocitnimi cilindri; RTE celice
Obravnava	Preventiva Intravenska aplikacija tekočin, izogibanje nefrotoksičnim zdravilom, minimalna uporaba radiokontrastnih sredstev, nadzorovanje hemodinamskega odziva		Nefrolog Konzultacija in pomoč pri vodenju, nejasnosti glede diagnoze, nejasnosti glede vzroka, zdravljenje parenhimskih okvar ledvic, nadomestno ledvično zdravljenje	
	Zgodnja obravnava Specifična terapija in ukrepi, ki so odvisni od vzroka akutne ledvične okvare. Intravenska volumska resuscitacija, vazopresorji, nadzorovanje terapevtskih nivojev zdravil, prilagajanje odmerjanja zdravil Pozna obravnava Podporna terapija (prehrana, urejanje elektrolitskih motenj in volemije) in iskanje zapletov, ki bi morebiti potrebovali nadomestno ledvično zdravljenje		Nadomestno ledvično zdravljenje Hipervolemija, elektrolitske motnje, uremični zapleti (neuspeh konzervativnega zdravljenja)	

ATN = akutna tubulna nekroza; KLB = kronična ledvična bolezen; oGF = ocena glomerulne filtracije; NSAID = nesteroidna protivnetna zdravila; RTE = renalne tubulne epitelijske; SIRS = sindrom sistemskega vnetnega odziva.

Slika 1: Pregled akutne ledvične okvare (1).

uporabo inzulina in beta agonistov ter ga izločimo iz telesa z uporabo vezalcev kalija, kjer imamo v zadnjem času na voljo natrij cirkonijev ciklosilikat. V primeru metabolne acidoze lahko infundiramo natrijev hidrogenkarbonat (NaHCO_3) (4).

Pri obravnavi ALO se lahko soočamo s številnimi dilemami. Posebno težavo lahko predstavlja ocena volemije, saj hipovolemija povzroča prerrenalno ledvično okvaro, hipervolemija pa lahko vodi v kongestijo renalnih ven, kar prav tako onemogoča ustrezno glomerulno filtracijo. Ne povsem jasna je izbira intravenske tekočine, kjer zadnje raziskave dajejo prednost uporabi uravnoteženih kristaloidov z manjšo vsebnostjo klorida, ki deluje vazokonstriktorno. Nejasne ostajajo tudi tarčne vrednosti krvnega tlaka pri šokiranih bolnikih, saj so nižje vrednosti srednjega arterijskega tlaka povezane s slabšim ledvičnim delovanjem in potrebo po nadomestnem ledvičnem zdravljenju, višje vrednosti pa z več kardiovaskularnimi dogodki. Pozornost je potrebno nameniti tudi hranjenju bolnikov, saj ALO predstavlja katabolično stanje, kjer je potrebno zagotoviti vnos 25–30 kcal/kg telesne teže. To ponovno privede do dilem, saj potrebna visokoproteinska dieta predstavlja večji vnosa dušika, ki se pretvori v sečnino in lahko vodi do uremičnega sindroma (4,10).

ZAKLJUČEK

ALO je pogost sindrom, katerega obravnavo mora poznati vsak zdravnik. Ključne točke njene obravnave predstavljajo prepoznavna, ustrezna diagnostika, odprava vzroka nastanka, korekcija morebitnih zapletov in prilagajanje bolnikovih zdravil, ki se izločajo preko ledvic. Na srečo se večina ALO razplete za bolnika ugodno, se je pa potrebno zavedati, da ALO lahko vodi v končno odpoved ledvic in potrebo po kroničnem nadomestnem ledvičnem zdravljenju. Kratek pregled ALO je predstavljen na Sliki 1.

LITERATURA

1. Levey AS, James MT. Acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2017; 167: ITC66–80.
2. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019; 394: 1949–64.
3. Lerma EV, Sparks MA, Topf JM. *Nephrology secrets.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
4. Ponikvar R. Akutna okvara ledvic. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al., eds. *Bolezni ledvic.* 3rd ed. Ljubljana: Slovensko nefrološko društvo; 2014. p. 483–501.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
6. Waikar SS, Bonventre JV. Acute kidney injury. In: Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine.* 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 2099–111.
7. Fatehi P. Evaluation of acute kidney injury among hospitalized adult patients. *UpToDate;* 2022 [cited 2023 May 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-acute-kidney-injury-among-hospitalized-adult-patients>.
8. Radhakrishnan J. Glomerular disease: evaluation and differential diagnosis in adults. *UpToDate;* 2022 [cited 2023 May 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults>.
9. Xie Y, Huang P, Zhang J, Tian R, Jin W, Xie H, et al. Biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021; 10: 4159–73.
10. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72: 136–48.

Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med.

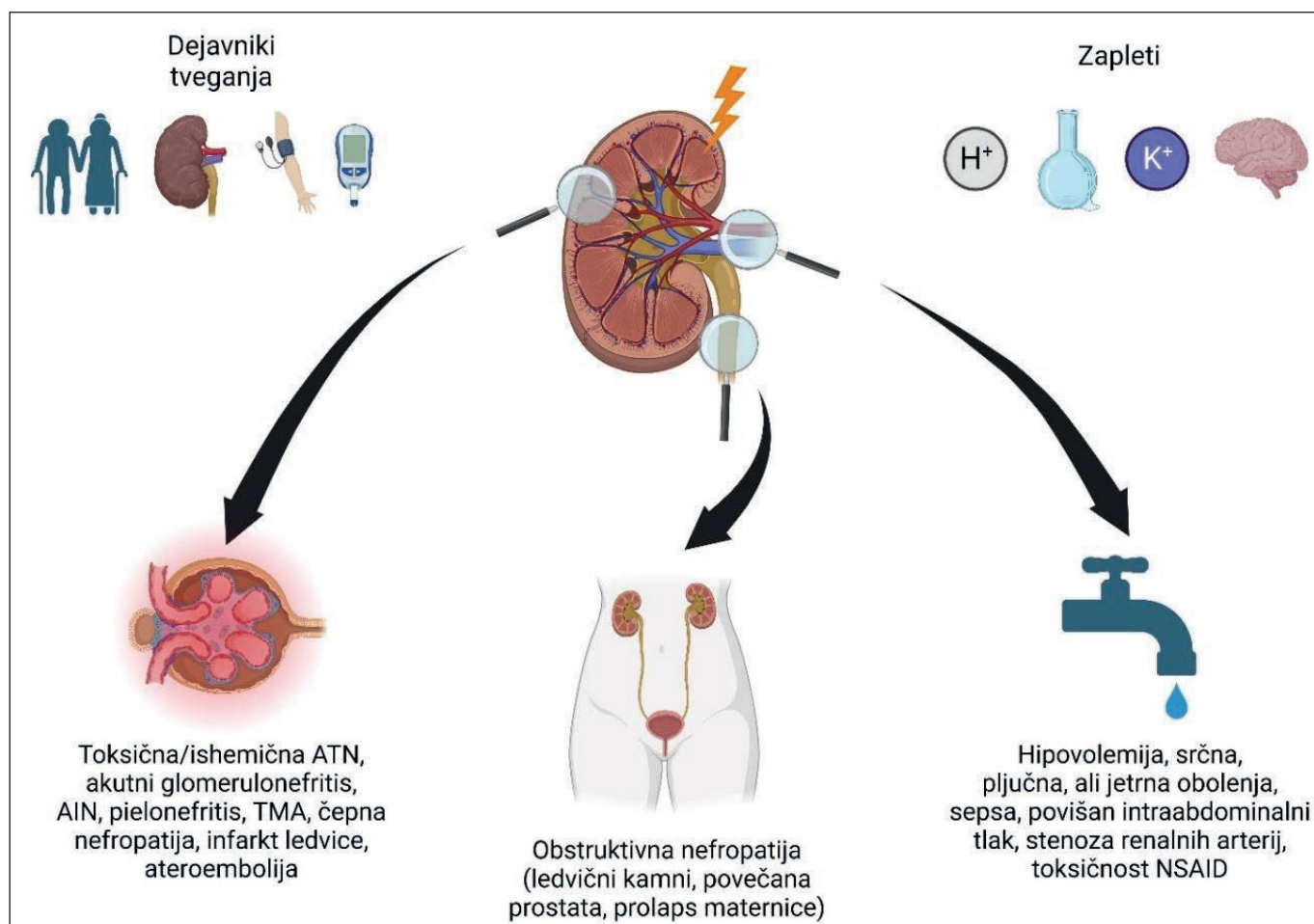
Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za nefrologijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: sebastjan.bevc@ukc-mb.si

SLIKOVNI IZVLEČEK



AKUTNA LEDVIČNA OKVARA PRI OTROCIH – VLOGA GENETIKE

ACUTE RENAL INSUFFICIENCY IN CHILDREN – THE ROLE OF GENETICS

Danijela Krgović

Klinični inštitut za genetsko diagnostiko, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Akutna ledvična okvara (ALO) je kompleksno stanje in posledica delovanja okoljskih ali genetskih dejavnikov, lahko pa je vezana na druga bolezenska stanja. Bolniki z enako klinično sliko ALO imajo lahko različen potek bolezni ali se različno odzovejo na zdravljenje. Na potek in stopnjo razvoja bolezni vplivajo genetski dejavniki. Odkrivanje genetskih polimorfizmov, ki vplivajo na boljši ali slabši potek ALO, naj bi pripomoglo k preprečitvi hudih posledic ALO. To je razlog, da so in bodo v genetiki ALO pomembne raziskave, v katerih bodo raziskovali kombinacijo genov za proteine, ki sodelujejo v protivnetni kaskadi, ishemiji – reperfuziji, apoptozi, celičnem transportu za toksičnost zdravil in epigenetskih procesih (histonska deacetilacija). Le s temi raziskavami bo mogoče določiti vpletenost genov in genetskih različic v multifaktorsko patofiziologijo ALO.

Genetske ugotovitve ALO primarno izhajajo iz živalskih modelov, v manjšem številu pa iz raziskav na odraslih ALO bolnikih z zelo malo pediatričnih primerov. Prenos ugotovitev z odrasle na pediatrično populacijo ni dobro opisan, kar omejuje poznavanje genetske komponente pri pediatričnih primerih ALO.

V prispevku podajamo pregled nekaterih genetskih in epigenetskih dejavnikov, opisanih v literaturi, ki vplivajo na nastanek in/ali razvoj ALO pri otrocih.

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, genetski polimorfizmi, epigenetika.*

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a complex condition caused by environmental or genetic factors or is related to other diseases. Patients with the same clinical picture of AKI may have a different course of the disease or respond differently to treatment. Genetic factors are believed to affect the course and severity of the disease. The discovery of genetic polymorphisms that influence the better or worse course of AKI should help to prevent the severe consequences of AKI. Therefore, present and future studies in the genetics of AKI that combine genes for proteins involved in the anti-inflammatory cascade, ischaemia – reperfusion, apoptosis, cell transport for drug toxicity, and epigenetic processes (histone deacetylation) are very important. Only with these studies it will be possible to determine the involvement of genes and genetic variants in the multifactorial pathophysiology of AKI. Genetic findings for AKI primarily come from animal models, to a lesser extent from adult AKI patients, but with very few paediatric cases. The application of findings from adults to the paediatric population is not well described, which is limiting the identification of the genetic component in paediatric AKI.

The purpose of this paper is to review some genetic and epigenetic factors described in the literature that influence the onset and/or development of AKI in children.

Key words: *acute kidney injury, genetic polymorphisms, epigenetics.*

UVOD

Akutno ledvično okvaro (ALO) uvrščamo med akutne ledvične bolezni (ALB). Kaže se kot hitra izguba ledvičnega delovanja ali kot ledvične nepravilnosti, ki lahko vodijo v nepopravljivo izgubo ledvičnih celic in nefronov ter v kronično ledvično bolezen (KLB). ALO obsega širok razpon bolezni, kar je posledica raznolike patofiziologije. Lahko je kratkotrajna in ozdravljiva, če traja več kot 3 mesece pa nastopi KLB (1). Z običajnimi kliničnimi dejavniki tveganja ne moremo natančno predvideti tveganja ALO pri posamezniku oziroma jakosti in poteka, zato iščejo druge dejavnike, kot so genetski, ki bi bolje predvideli nastanek in potek ALO (2).

Bolniki z enako klinično sliko imajo različno stopnjo tveganja ALO, kar kaže, da morda obstajajo genetske različice, ki vplivajo na individualno tveganje razvoja bolezni. Napredek v razumevanju patofiziologije ALO pri sepsi, po kirurškem zdravljenju srca in toksičnosti zdravil so vodili v genetske raziskave ALO. Tehnike iskanja kandidatnih genetskih različic in genov so raziskave specifičnih polimorfizmov posameznih nukleotidov (*angl.* single nucleotide polymorphisms, SNP), oz. krajše polimorfizmov, in genomske asociacijske raziskave (*angl.* genome-wide association studies, GWAS). Izsledki novjših epigenetskih raziskav na živalskih modelih so pokazali, da imajo lahko organizacija kromatina, metilacija DNK in modifikacija histonov prav tako vlogo pri nastanku in/ali razvoju ALO (3).

Pri otrocih dejavniki tveganja za razvoj ALO niso enaki kot pri odraslih, ki so bili doslej vključeni v genetske raziskave (kajenje, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni), zato je uporabnost rezultatov teh raziskav pogosto omejena. Pa vendar je genetika vse bolj obetavno področje, čeprav se raziskave šele začinjajo in je za zdaj na področju pediatričnih bolnikov zelo malo podatkov (4).

V prispevku podajamo pregled nekaterih genetskih in epigenetskih dejavnikov, opisanih v literaturi, ki vplivajo na nastanek in/ali razvoj ALO pri otrocih.

GENETSKE RAZISKAVE IN ISKANJE KANDIDATNIH GENOV

Patogeneza ALO je kompleksna in ni v celoti pojasnjena, saj je posledica številnih patofizioloških mehanizmov, ki vodijo v nenadno tubulno odpoved/apoptozo in ledvično disfunkcijo (5,6). Kot ključni dejavnik v patogenezi ALO se je izkazal vnetni odgovor (7). V poškodovanih ledvičnih celicah so prepoznali infiltracijo, kar povzroči poškodbo

ledvičnih žil in s tem ALO. Te celice poleg povzročitve začetka tudi vzdržujejo poškodbe ledvic (8). Popravljalni mehanizem posameznika naj bi prav tako pomembno vplival na etiologijo ALO (9). Za dovzetnost in stopnjo ALO naj bi bili odgovorni tudi genetski dejavniki, s čimer bi lahko pojasnili, zakaj so določeni bolniki bolj nagnjeni k ALO in zakaj se bolniki različno odzivajo na enako zdravljenje. Razumevanje teh procesov bi pomenilo pomik proti personaliziranemu zdravljenju (10).

Genetske ugotovitve za ALO primarno prihajajo z živalskih modelov, v manjšem številu pa z ugotovitev pri odraslih bolnikih z ALO. Pediatričnih primerov je zelo malo. Prenosa ugotovitev z odrasle populacije na pediatrično populacijo niso dobro opisali, kar omejuje poznavanje genetske komponente pri pediatričnih ALO (4).

Napredek v razumevanju celične in molekularne patofiziologije ALO je vodil v usmerjene raziskave iskanja kandidatnih genov. V manjšem številu raziskav so prepoznali več polimorfizmov, ki bodisi varujejo ali povečajo tveganje ALO pri kritičnih bolnikih. Polimorfizme so določali v genih za encim angiotenzinsko konvertazo (ACE), faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), interleukin-10 (IL-10) in drugih. Kljub vsemu rezultati raziskav niso ponovljivi in prihaja do konfliktnih rezultatov. Težava so variacije v populaciji bolnikov, odločitvenih merilih ALO in ocenitvi/meritvi izida, kar otežuje primerjanje rezultatov med raziskavami (4,9,11).

V nadaljevanju povzemamo preglede nekaterih genetskih raziskav polimorfizmov v evropski pediatrični populaciji z nizko porodno težo. Omenjamo tudi raziskave ALO pri odraslih, ki so relevantne za pediatrične bolnike.

Perinatalna hipoksično-ishemična poškodba ledvic

Perinatalna hipoksija/ishemija in nefropatija sta pomembni povzročiteljici ALO pri novorojenčkih. Pri regeneraciji ledvic po ishemični poškodbi igrajo pomembno vlogo stresni proteini (geni *HSP*). Glavna vloga družine proteinov *HSP* je ponovno zvižanje porušeni beljakovin, pomoč pri zvižanju na novo sintetiziranih beljakovin in razgradnja poškodovanih proteinov in toksinov, da bi preprečili njihovo nadaljnje kopičenje. Pri novorojenčkih z nizko porodno težo so določali polimorfizme v genih za *HSP72* in *HSP73* pri 37/130 novorojenčkih, ki so razvili ALO. Rezultati raziskave so pokazali, da imajo novorojenčki z genotipom *HSP72* (1267) GG, ki se povezuje z manjšim izražanjem gena, statistično večje tveganje ALO ($p < 0,01$), tudi ob upoštevanju dejavnikov, kot so sepsa, dihalna stiska, hipotenzija in drugo (12).

Ista skupina znanstvenikov je v isti skupini preiskovancev preiskovala vlogo polimorfizmov v žilnem endotelnem rastnem dejavniku (gen *VEGF*), ki se med ishemijo izraža čezmerno, saj je protein pomemben za angiogenezo in preživetje endotelnih celic. Zmanjšanje izražanja gena *VEGF* med ishemijo povezujejo s transformacijo endotelnih celic v fibroblaste, namesto da bi šle v popravilo. Pri novorojenčkih z ALO so dokazali, da je genotip *VEGF* (2578) AA, ki je predispozicija za manjše izražanje gena, statistično značilno bolj pogost pri novorojenčkih z ALO v primerjavi z zdravimi kontrolami ($p = 0,021$) (13).

Druga skupina znanstvenikov je poskušala določiti vpliv polimorfizmov v genih *ACE* in *AT1R* pri neonatalni ALO. Proteinska produkta obeh genov sodelujeta v sistemu RAAS (renin – angiotezin – aldosteron), ki je kompleksen sistem za varčevanje z vodo in elektroliti ter za vzdrževanje krvnega tlaka. Polimorfizmi v teh dveh genih bi lahko vplivali na večjo dovzetnost za ALO. Protein ACE je ključni regulator ledvičnega krvnega pretoka in vzdrževanja hitrosti glomerulne filtracije, zlasti pri novorojenčkih. Polimorfizem v genu *ACE*, ki ga označimo kot ACE I/D (insercija/delecija), zmanjša aktivnost proteina ACE, medtem ko polimorfizmi v receptorju za angiotenzin tipa 1 (gen *AT1R*) oslabijo vazokonstrikcijo in tako dodatno prispevajo k ALO. Polimorfizem ACE I/D (insercija/delecija) bi lahko vplival na razvoj ALO, vendar znanstveniki niso določili razlike v frekvenci pojava polimorfizma ACE I/D pri novorojenčkih z ALO ali brez nje (14).

Glede na omejeno število raziskav in omejeno število bolnikov, udeleženih v raziskavah, niso določili jasne povezanosti med genetskimi polimorfizmi in ALO pri novorojenčkih z zelo nizko porodno težo.

Sepsa

Sepsa je pomemben dejavnik tveganja ALO tako pri odraslih kot pri otrocih. Patofiziologija ALO zaradi sepse je drugačna od patofiziologije ALO kot posledice ishemije in reperfuzije, saj so v proces vpleteni drugi geni (15).

V raziskavi na vzorcu novorojenčkov z zelo nizko porodno težo in ALO zaradi sepse so ocenjevali vpliv polimorfizmov v proinflammatoryh citokinih. V raziskavo je bilo vključenih 92 novorojenčkov z okužbami, od tega jih je 41 % (38/92) razvilo ALO, pri 25 % pa je bila sepsa posledica bakterijske okužbe. Izsledki raziskave so pokazali, da sta polimorfna alela TNF- α in IL-6 (TNF- α /IL-6 AG/GC ali AG/CC) bolj pogosta v skupini novorojenčkov z ALO kot v skupini brez ALO ($p < 0,01$), kar nakazuje, da sta povezana s povečanim tveganjem ALO. Avtorji so prav tako odkrili, da so hkratni nosilci več alelov bolj podvrženi ALO kot nosilci

z enim alelom. To nakazuje, da ima več genov, ki hkrati sodelujejo v večceličnih poteh, večji genetski vpliv kot en sam polimorfizem (16).

V patofiziologijo ALO se poleg vnetnih procesov vključuje tudi proces apoptoze. V raziskavo niso bili vključeni pediatrični bolniki, ampak so jo opravili pri 1264 odraslih bolnikih s septičnim šokom in akutnim sindromom dihalne stiske (*angl.* acute respiratory distress syndrome, ARDS). V skupini preiskovancev je imelo ALO 49,6 % bolnikov (627/1264). Znotraj kohorte so pri 887/1264 bolnikih z ALO ali brez nje opravili preiskavo SNP. Določili so 142 polimorfizmov, povezanih z ALO, in jih nato ponovno ovrednotili.

Izkazalo se je, da štirje polimorfizmi »ščitijo« oz. zmanjšajo tveganje ALO tako pri preiskovancih z ALO ali brez ALO ($p < 0,05$). Dva polimorfizma (rs8094315 in rs12457893) se nahajata v genu *BCL2* (gen za protein B-celični limfom 2) – polimorfizem rs2093266 se nahaja v genu *SERPINA4* in polimorfizem rs1955656 v genu *SERPINA5*. Oba gena kodirata serpinska peptidazna inhibitorja. Za zmanjšano tveganje ALO morata biti prisotna oba polimorfizma v genu *BCL2*. Izsledki raziskave kažejo, da mirujoča apoptotična pot (polimorfizmi v genih *BCL2* in *SERPINA4*) deluje zaščitno pred razvojem ALO. Nasprotno so določili za polimorfizem v genu *SIK3* (kodira SIK kinazo, ki jo uvrščamo med AMP-aktivirajoče protein kinaze). Polimorfizem v genu *SIK3* poveča tveganje ALO ($p < 0,0001$) (17).

ALO kot posledica operacije srca

ALO kot posledica operacije prirojene srčne napake je pomemben dejavnik tveganja umrljivosti malčkov in otrok. Z določitvijo genetskega dejavnika tveganja posameznika za ALO bi lahko izboljšala strategijo in pooperativno oskrbo. Čeprav so raziskave ALO po operaciji srca pri otrocih že opravili, so ocene genetskega tveganja postavljene glede na raziskave na vzorcu odraslih bolnikov in na živalskih modelih (18).

Pri pooperativnih srčnih primerih odraslih bolnikov so določali polimorfizme v genu *EPO*, ki kodira eritropoetin (19). V raziskavah na živalskih modelih so pokazali, da vezava EPO na receptor stimulira antiapoptotsko pot, med drugim s povišano regulacijo proteina HSP70 in zmanjšanim izražanjem provnetnih označevalcev, kot je TNF- α (20). V raziskavi so opredelili povezavo polimorfizma rs1617640 v promotroski regiji gena *EPO* s povišano potrebo po ledvičnem nadomestnem zdravljenju ($p = 0,03$), vendar razlike v stopnji okvare in umrljivosti med nosilci polimorfizma v primerjavi s kontrolno skupino niso opazili (19). V drugi raziskavi povezave med EPO in ALO niso potrdili (21).

Gen *MPO* za mieloperoksidazo kodira encim za oksidativni odziv, ki je posrednik pri ishemiji – reperfuziji ledvic in nefrotoksičnih poškodbah. V raziskavi so določali polimorfizme v genu *MPO* pri odraslih z ALO v dveh kohortah – pri bolnikih z ALO in bolnikih s tveganjem za ALO po operaciji srca (22). V skupini bolnikov z ALO so določili štiri polimorfizme v genu *MPO*, povezane z 2- do 3-krat večjim tveganjem odpovedi ledvic in potrebo po dializi. V drugi skupini bolnikov s tveganjem za ALO po operaciji srca so prav tako določili polimorfizem rs2071409 v genu *MPO*, ki vodi v slabšo napoved izida ALO pri bolnikih, pri katerih se razvije ALO (22).

Polimorfizme pri bolnikih z ALO, povezano z operacijo srca, so določili še pri genih *eNOS*, *APOE*, *COMT*, *ACE I/D*, *AGT* in *IL-6*, vendar jasnih povezav niso potrdili ali so jih v drugih raziskavah ovrgli (4).

V raziskavah polimorfizmov v genih, povezanih z ALO, so pokazali, da je težko pričakovati, da lahko kompleksno bolezen, kot je ALO, pojasnimo z enim samim polimorfizmom v enem genu. Na živalskih modelih so potrdili, da so v razvoj in potek ALO vpleteni številni aleli na različnih kromosomih in tako vplivajo na patogenezo ALO (11).

Epigenetika

Vloga epigenetike v ALO je novejšo področje. Vloga genov in okolja čez čas ter tudi dednost so pomembni dejavniki, ki vplivajo na razvoj ALO pri različnih skupinah bolnikov. Povišano tveganje ALO, povezano s starostjo, so že opisali v živalskih raziskavah kot tudi v prospektivnih kliničnih raziskavah (23,24). Prispevek epigenetike je verjetno pomemben, zlasti, ker se s starostjo spreminja. Plastičnost epigenetskih vzorcev se kaže kot spremembe v metilaciji DNK v tumorski biologiji, pri srčno-žilnih boleznih in pri sladkorni bolezni. Spreminjanje epigenetskega profila pri posamezniku je posledica ponavljajočih se mitoz ter izpostavljenosti celic oksidativnemu stresu in boleznim (25).

Pomembne raziskave za pediatrične bolnike z ALO so opravili na živalskih modelih. V raziskavah na mladih miškah so pokazali, da je povišana raven histonske deacetilaze *SIRT1* povezana z zmanjšanjem pogostosti ALO. Histonska deacetilaza namreč encimsko kondenzira kromatinsko strukturo in s tem zavre izražanje genov. Encim *SIRT1* je histonska deacetilaza, ki daje zaščito v signalnih poteh, ki sodelujejo pri celičnem stresu, kar bi lahko pojasnilo vlogo *SIRT1* v ledvičnem tkivu. Na mišjih modelih se je izkazalo, da imajo mlajše miši višjo raven proteina *SIRT1* in tudi lažjo obliko ALO kot starejše miške. Pri »knock-out« miškah

za gen *SIRT1* so imele težjo obliko ALO (26).

Spoznanja na živalskih modelih nakazujejo, da bi bil encim *SIRT1* lahko primeren za tarčno zdravljenje ALO, a so v raziskavi pokazali, da se kljub čezmernemu izražanju *SIRT1* v miškah z ishemijsko-reperfuzijskimi poškodbami stopnja ALO ni zmanjšala. V raziskavi pa so dokazali, da ima čezmerno izražanje gena *SIRT1* ugoden zaščitni učinek pred cisplatin inducirano proksimalno poškodbo tubulov, saj se je število tubulov ohranilo, ter da je prišlo do nevtralizacije spojin, ki so nastale zaradi oksidativnega stresa (27).

Področje epigenetike je torej pomembno področje raziskovanja ALO, saj gre za dinamični proces in različne oblike acetilacije DNK bi lahko pomenile različne oblike ledvičnih poškodb (28).

ZAKLJUČEK

V literaturi za zdaj ni dovolj raziskav, v katerih bi pojasnili vplive genetskih različic na ALO pri otrocih. Različni geni se lahko aktivirajo v različnih časovnih obdobjih (prezgodnje rojstvo, ob rojstvu, kasneje v otroštvu). Določeni epigenetski dejavniki, na katere vplivajo različni okoljski dejavniki kot tudi podedovani epigenetski vzorci pri sesalcih ter genetsko vtisnjenje, so verjetno pomembni genetski dejavniki vpliva. Otroci prav tako nimajo enakih dejavnikov tveganja kot odrasli bolniki, ki so vključeni v raziskave (kajenje, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni). Pri otrocih je ALO navadno vezana na primarne bolezni, kot so prirojena srčna napaka, tumorji, cistična fibroza in drugo. Soobolevnost je izziv pri določanju genetskega dejavnika te bolezni (29).

V genetiki ALO bodo tako pomembne nadaljnje raziskave, v katerih bodo povezovali gene za proteine, ki sodelujejo v protivnetni kaskadi (*IL-8*, *TNF- α*), ishemijski reperfuziji (*VEGF*, *ACE*), apoptozi (*BCL2*, *SERPINA4*, *SERPINA5*, *EPO*), celičnem transportu za toksičnost zdravil (*negalin*, *OAT*, *OCT2*) in epigenetskih procesih (histonska deacetilacija). Le tako bomo lahko določili vpletenost genov v multifaktorsko patofiziologijo ALO pri različnih pediatričnih populacijah, kjer so razen genetskih dejavnikov vpleteni številni klinični dejavniki tveganja ALO.

Kljub številnim nejasnostim imajo genetske raziskave ALO velik potencial, saj bi z njihovimi izsledki lahko preko različnih mehanizmov vplivali na potek bolezni pri otrocih in odraslih. Prepoznanje in določitev genetskih dejavnikov, ki zmanjšajo ALO zaradi različnega odziva na nefrotoksična zdravila, bi pomembno vplivalo na pojavnost in stopnjo razvoja ALO pri otrocih. Prav tako bi lahko

določanje genetskih dejavnikov pri otrocih, ki so »odporni« na ALO, vodilo v razvoj novih terapevtskih tarč. Dodatno prepoznavanje in targetiranje poti, vpletenih v prehod iz ALO v KLB, bi lahko zmanjšalo stopnjo pojavnosti ledvičnih bolezni kasneje v življenju.

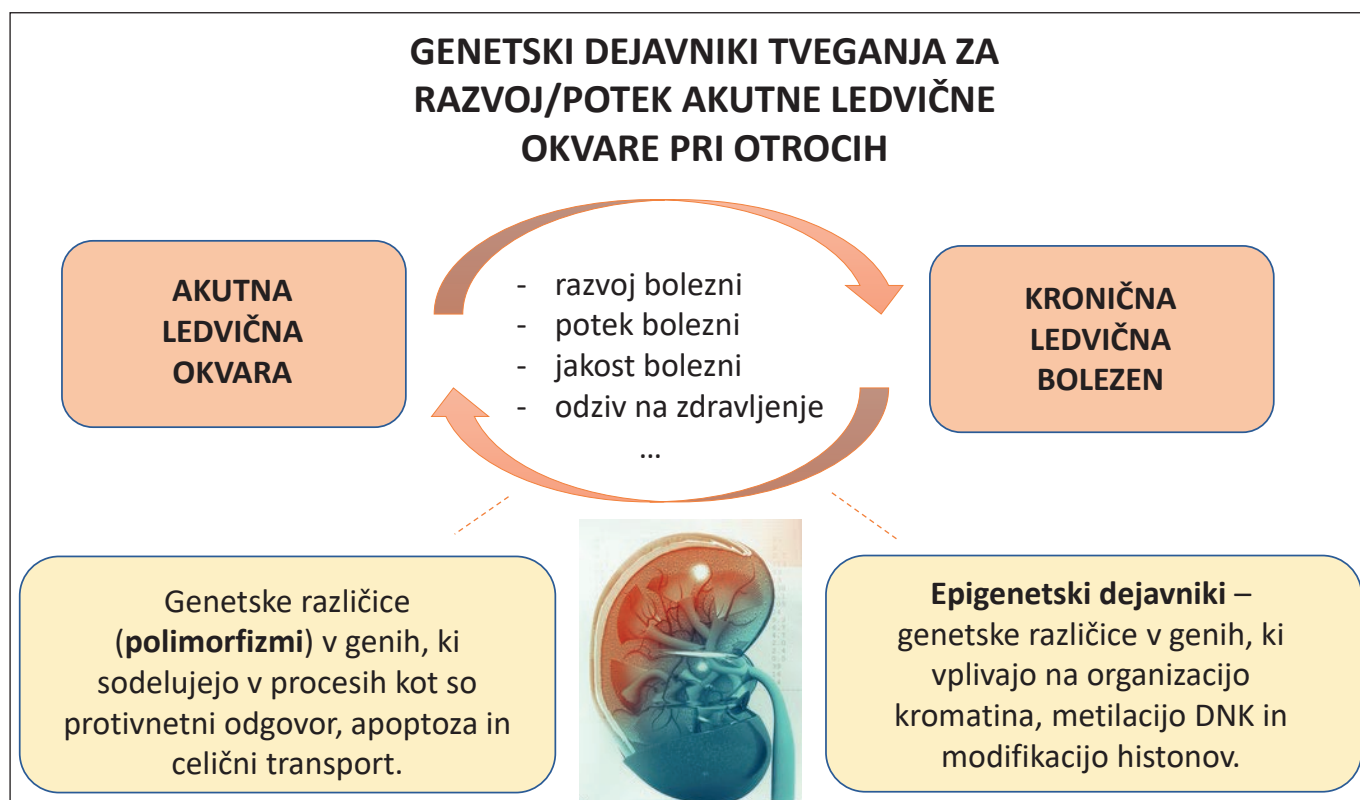
LITERATURA

- Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7: 52.
- Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury – a systematic review. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 197.
- Kellum JA, Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013; 17: 204.
- Lee-Son K, Jetton JG. AKI and genetics: evolving concepts in the genetics of acute kidney injury: implications for pediatric AKI. *J Pediatr Genet*. 2016; 5: 61–8.
- Matejovic M, Valesova L, Benes J, Sykora R, Hrstka R, Chvojka J. Molecular differences in susceptibility of the kidney to sepsis-induced kidney injury. *BMC Nephrol*. 2017; 18: 183.
- Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011; 121: 4210–21.
- He J, Xie G, Wu H, Xu S, Xie J, Chen Y, et al. Association between inflammatory-response gene polymorphisms and risk of acute kidney injury in children. *Biosci Rep*. 2018; 38: BSR20180537.
- Akçay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm*. 2009; 2009: 137072.
- Lu JC, Coca SG, Patel UD, Cantley L, Parikh CR. Translational research investigating biomarkers and endpoints for acute kidney injury (TRIBE-AKI) consortium. Searching for genes that matter in acute kidney injury: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1020–31.
- Gao L, Zhong X, Jin J, Li J, Meng XM. Potential targeted therapy and diagnosis based on novel insight into growth factors, receptors, and downstream effectors in acute kidney injury and acute kidney injury – chronic kidney disease progression. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5: 9.
- Guo C, Dong G, Liang X, Dong Z. Epigenetic regulation in AKI and kidney repair: mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 220–39.
- Fekete A, Treszl A, Tóth-Heyn P, Vannay A, Tordai A, Tulassay T, et al. Association between heat shock protein 72 gene polymorphism and acute renal failure in premature neonates. *Pediatr Res*. 2003; 54: 452–5.
- Bányász I, Bokodi G, Vásárhelyi B, Treszl A, Derzbach L, Szabó A, et al. Genetic polymorphisms for vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17: 266–70.
- Nobilis A, Kocsis I, Tóth-Heyn P, Treszl A, Schuler A, Tulassay T, et al. Variance of ACE and AT1 receptor gene does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16: 1063–6.
- Blatt NB, Srinivasan S, Mottes T, Shanley MM, Shanley TP. Biology of sepsis: its relevance to pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 2273–87.
- Treszl A, Tóth-Heyn P, Kocsis I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T, et al. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 713–7.
- Frank AJ, Sheu CC, Zhao Y, Chen F, Su L, Gong MN, et al. BCL2 genetic variants are associated with acute kidney injury in septic shock. *Crit Care Med*. 2012; 40: 2116–23.
- Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; 143: 368–74.
- Popov AF, Schulz EG, Schmitto JD, Coskun KO, Tzvetkov MV, Kazmaier S, et al. Relation between renal dysfunction requiring renal replacement therapy and promoter polymorphism of the erythropoietin gene in cardiac surgery. *Artif Organs*. 2010; 34: 961–8.
- Moore E, Bellomo R. Erythropoietin (EPO) in acute kidney injury. *Ann Intensive Care*. 2011; 1: 3.
- Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, Shaw GM, Frampton CM, Henderson SJ, et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int*. 2010; 77: 1020–30.
- Perianayagam MC, Tighiouart H, Liangos O, Kouznetsov D, Wald R, Rao F, et al. Polymorphisms in the myeloperoxidase gene locus are associated with acute kidney injury-related outcomes. *Kidney Int*. 2012; 82: 909–19.
- Anderson S, Eldadah B, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 28–38.
- Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome – biological and translational implications. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 726–34.
- Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. 2019; 571: 489–99.
- Fan H, Yang HC, You L, Wang YY, He WJ, Hao CM. The histone deacetylase, SIRT1, contributes to the resistance of young mice to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int*. 2013; 83: 404–13.
- Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, Tatematsu S, Hara Y, Minakuchi H, et al. Kidney-specific overexpression of Sirt1 protects against acute kidney injury by retaining peroxisome function. *J Biol Chem*. 2010; 285: 13045–56.
- Bomsztyk K, Denisenko O. Epigenetic alterations in acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2013; 33: 327–40.
- Heard E, Martienssen RA. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*. 2014; 157: 95–109.

Avtor za dopisovanje:

doc. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.
Univerzitetni klinični center Maribor
Klinični inštitut za genetsko diagnostiko
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
e-mail: danijela.krgovic@ukc-mb.si

SLIKOVNI IZVLEČEK



VLOGA LEDVIČNE BIOPSIJE PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z AKUTNO OKVARO LEDVIC

THE ROLE OF RENAL BIOPSY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

Nika Kojc

Inštitut za patologijo, Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Akutna ledvična okvara (ALO) je bila glavna indikacija za perkutano ledvično biopsijo nativnih ledvic v 60. letih prejšnjega stoletja, saj je omogočila pridobivanje informacij, ki so imele diagnostični, terapevtski in napovedni pomen. Danes večino primerov ALO lahko diagnosticiramo klinično, pogosto kot posledico stanj zaradi hipovolemije, ishemične ali nefrotoksične okvare, zdravljenje pa vključuje hidriranje in/ali dializo. V sodobnem času perkutano ledvično biopsijo nativnih ledvic opravimo pri tistih bolnikih z ALO, pri katerih etiologije ALO ni mogoče pojasniti (nepojasnjena ALO) ali pri katerih klinični potek in laboratorijski izvidi kažejo na glomerulno ali tubulointersticijsko bolezen. Ugotovili so, da je bila pri nepojasneni ALO biopsija diagnostična v več kot 90 % primerov in da je bil glavni vzrok ALO glomerulonefritis, redko intersticijski nefritis ali akutna tubulna nekroza. Ledvična biopsija pri nepojasneni ALO je pomembna za diagnosticiranje, napoved in zdravljenje ledvične bolezni.

ALO je pri otrocih redka, a je zato še toliko bolj pomembno, da jo čim prej prepoznamo. Gre namreč za nujno stanje, ki ima lahko pomembne posledice. Ledvična biopsija ima pomembno vlogo pri diagnosticiranju in zdravljenju akutne ledvične bolezni pri otrocih. Pri otrocih z ALO, pri katerih so opravili ledvično biopsijo, so najpogosteje ugotovili trombotično mikroangiopatijo, nato imunsko kompleksni glomerulonefritis in glomerulonefritis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani, sledila pa sta nefropatija IgA in imunsko borni glomerulonefritis/vaskulitis.

Ključne besede: akutna okvara ledvic, otrok, glomerulonefritis, ledvična biopsija.

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) was the main indication for percutaneous renal biopsy of native kidneys in the 1960s, as it provided information of diagnostic, therapeutic and prognostic value. Today, most cases of AKI can be diagnosed clinically, often as a consequence of conditions resulting from hypovolaemia, ischaemia or nephrotoxic damage, and treatment includes hydration and/or dialysis. Nowadays, percutaneous renal biopsy of the native kidney is performed in patients with AKI in whom the aetiology of AKI cannot be clarified (unexplained AKI) or when the clinical course and laboratory findings suggest glomerular or tubulointerstitial disease. Recent studies have indicated that in unexplained AKI, renal biopsy was diagnostic in more than 90 %, and that the main cause of AKI was glomerulonephritis, rarely interstitial nephritis or acute tubular necrosis, suggesting that renal biopsy in unexplained AKI is important for the diagnosis, prognosis and treatment of renal disease.

Acute kidney failure in children is rare, but it must be recognised quickly, as it is an urgent condition that can have important consequences. An accurate diagnosis is crucial for effective treatment. Renal biopsy plays a key role in the diagnosis and treatment of acute kidney disease in children. In children with AKI, thrombotic microangiopathy was the predominant biopsy diagnosis, followed by crescentic glomerulonephritis, immune complex-mediated or anti-GBM antibody-mediated glomerulonephritis, IgA nephropathy and immune-mediated glomerulonephritis/vasculitis.

Key words: acute kidney injury, child, glomerulonephritis, kidney biopsy.

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) je bila glavna indikacija za perkutano ledvično biopsijo nativnih ledvic, ko je ledvična biopsija v 60. letih prejšnjega stoletja postala splošno dostopna. Informacije, pridobljene z biopsijo ledvice, so imele diagnostični, terapevtski in napovedni pomen, tveganje za zaplete, povezane z biopsijo, pa je bilo relativno majhno (1).

Za ALO je značilno hitro zmanjšanje glomerulne filtracije, kar povzroči zadrževanje dušikovih odpadnih snovi ter motnje v uravnavanju zunajceličnega volumna in elektrolitov. Z dodatnimi preiskavami in s specifičnim znanjem so v preteklih 60. letih ugotovili, da lahko večino primerov ALO diagnosticiramo klinično, pogosto kot posledico stanj zaradi hipovolemije in posledično ishemične okvare, ali zaradi nefrotoksične okvare. Zdravljenje vključuje hidracijo in/ali dializo. V klinični praksi dandanes perkutano ledvično biopsijo nativnih ledvic opravimo večinoma pri bolnikih, pri katerih etiologija ALO po začetni oceni ostaja negotova (nepojasnjena ALO) ali ko klinični potek in laboratorijski izvidi kažejo na glomerulno ali tubulointersticijsko bolezen (1).

Indikacije za ledvično biopsijo pri ALO so nepojasnjena ALO, nefrotski sindrom, hitro napredujoči glomerulonefritis in sum na sistemski vaskulitis. Poleg tega lahko ledvično biopsijo opravimo tudi v primerih, ko se pojavijo netipične ali refraktarne klinične slike ali ko je potrebna dokončna diagnoza za usmerjanje ciljnega zdravljenja.

Čeprav je ledvična biopsija v splošnem varna, pa je povezana s pomembnimi tveganji in možnimi zapleti. Najpogostejši zaplet je mikroskopska hematurija, tveganje pa se razlikuje glede na bolnikovo starost, spremljajoče bolezni in strokovno znanje zdravniške ekipe, ki izvaja postopek. Drugi možni zapleti so okužba, perirenalni hematomi, nastanek arteriovenske fistule in redko poškodba sosednjih organov. Podatki iz literature kažejo, da so zapleti pri ledvični biopsiji pri bolnikih z ALO bolj pogosti kot pri ostalih bolnikih (1).

VLOGA LEDVIČNE BIOPSIJE PRI ALO

Pokazalo se je, da so pri bolnikih z opravljeno biopsijo zaradi sicer nepojasnjene ALO, pridobljene informacije zelo dragocene. Ugotovili so, da je bila pri nepojasnjeni ALO biopsija diagnostična v več kot 50 % primerov, ponekod celo v več kot 90 % primerov, in da je bil glavni vzrok za nepojasnjeno ALO glomerulonefritis, redko intersticijski nefritis ali akutna tubulna nekroza (2,3). Haas in sod. so poročali, da je bila pri bolnikih, starejših od 60

let, pri katerih so opravili ledvično biopsijo, ALO glavna indikacija za biopsijo v 24,3 % (2). Klinična diagnoza pred biopsijo je bila pravilna le v 33 % primerov, biopsija pa je omogočila postavitve specifične diagnoze v več kot 90 % primerov. V 73 % primerov so na podlagi ledvične biopsije pridobili diagnozo, ki je omogočala boljše rezultate zdravljenja. Glomerulonefritis so dokazali pri 46 % bolnikov, med katerimi je bil najpogostejši imunsko borni glomerulonefritis, povzročen s protitelesi proti sestavinam nevtrofilcev (ANCA), medtem ko so akutno tubulno nekrozo diagnosticirali le v 7 % biopsij. Pri glomerulonefritisu v povezavi s protitelesi ANCA je hitro diagnosticiranje ključni postopek pri uvedbi imunosupresivnega zdravljenja za preprečevanje nepopravljive glomeruloskleroze. Glede na objavljene raziskave je ledvična biopsija pri nepojasnjeni ALO pomembna za diagnosticiranje, napoved in zdravljenje ledvične bolezni (2–4).

Zaradi povečane obolevnosti, umrljivosti, stroškov zdravljenja in pomanjkanja učinkovitega zdravljenja bolnikov z ALO se je v zadnjem času ponovno povečalo zanimanje za izvajanje ledvičnih biopsij pri bolnikih z ALO. Tako je leta 2017 Nacionalni inštitut za diabetes ter prebavne in ledvične bolezni leta 2017 začel projekt precizne medicine za ledvice (*angl.* Kidney Precision Medicine Project), katerega cilj je pridobiti raziskovalne ledvične biopsije bolnikov z ALO, da bi z uporabo novejših tehnologij, npr. proteomike in genomike, v prihodnosti omogočili razvoj ciljnih zdravljenj za preprečevanje in zdravljenje ALO (4).

V raziskavi iz Španije so pregledali izvide nativnih ledvičnih biopsij iz nacionalnega registra, ki so jih opravili med letoma 1994 in 2006 (5). Med 14.190 biopsijami nativnih ledvic (vključno s 748 biopsijami otrok do 15 let) je bila pri 16,1 % bolnikov (2281 biopsij odraslih in 43 biopsij otrok do 15 let) indikacija za ledvično biopsijo klinično postavljena diagnoza ALO. Pri večini bolnikov so bili pred ALO prisotni nefrotski sindrom, nepravilnosti v urinu, ponavljajoča se makrohaturija ali nefritični sindrom. ALO je bila tretja najpogostejša indikacija za ledvično biopsijo, takoj za nefrotskim sindromom (35,4 %) in brezsimptomnimi urinskimi spremembami (21,4 %). Izsledki raziskave so pokazali, da je bil odstotek ALO kot indikacija za ledvično biopsijo v treh starostnih skupinah različen in je s starostjo naraščal; predstavljal je 5,4 % indikacij pri otrocih do 15 let, 11,9 % pri odraslih do 65 let in 31,6 % pri bolnikih, starejših od 65 let (5).

V analizi histopatoloških izvidov so ugotovili različne diagnoze glede na preučevano starostno skupino. V skupini starejših od 65 let so ugotovili povečano pojavnost sistemskega ali na ledvice omejenega vaskulitisa, kjer je

bila to najpogostejša biopsijsko potrjena diagnoza. Pri odraslih do 65 let (1191 bolnikov) so prevladovali imunsko borni vaskulitisi (18,3 %), sledili so akutni intersticijski nefritis (11,8 %), nefropatija IgA (11,3 %) ter imunsko kompleksni glomerulonefritis in glomerulonefritis, povzročeni s protitelesi proti GBM (glomerulna bazalna membrana) (9,3 %) (Tabela 1) (5).

VLOGA LEDVIČNE BIOPSIJE PRI OTROCIH Z AKUTNO LEDVIČNO OKVARO

Podatki pri bolnikih z ALO, pri katerih je bila opravljena ledvična biopsija, se nanašajo na posamezne raziskave in preglede nacionalnih registrov biopsij, ki obravnavajo vse bolnike z opravljeno ledvično biopsijo in večinoma ne ločujejo med pediatričnimi in odraslimi bolniki. Le redke študije navajajo ločene podatke o pogostosti in vzrokih za ledvično biopsijo pri otrocih z ALO ter o diagnozi ledvične bolezni (5).

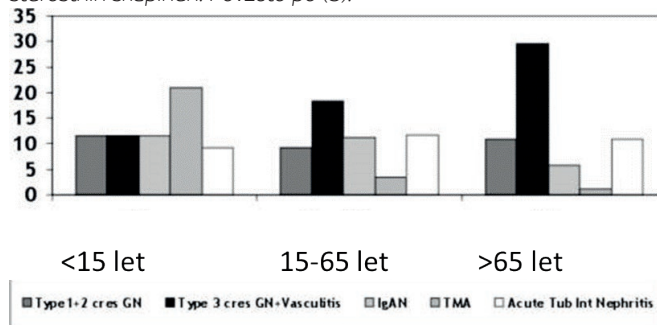
Pri otrocih iz španskega nacionalnega registra ALO predstavlja redko indikacijo za ledvično biopsijo, saj je v njem predstavljala le 5,4 % ledvičnih biopsij (43 od skupaj 748 biopsij otrok do 15 let). Pri otrocih so bili pred ALO običajno prisotni izolirana hematurija, proteinurija in/ali nefrotski sindrom (5).

Pri 43 otrocih, pri katerih so zaradi klinične diagnoze ALO opravili ledvično biopsijo, so diagnosticirali naslednje bolezni: najpogostejša je bila trombotična mikroangiopatija (TMA) ob klinično ugotovljenem hemolitično-uremičnem sindromu (HUS) (20,9 %), sledili so polmesečasti glomerulonefritis tipa 1 in polmesečasti glomerulonefritis tipa 2 (glomerulonefritis, povzročeni s protitelesi proti GBM in imunsko kompleksni glomerulonefritis), nefropatija IgA in imunsko borni glomerulonefritis/vaskulitis ANCA (vsak po 11,6 %) (Tabela 1). Akutni tubulointersticijski nefritis so ugotovili pri 9,3 % otrok, lupusni nefritis pri 4,7 % otrok, akutno tubulno nekrozo pri 2,3 % otrok, pri preostalih 11,6 % otrok pa ledvične bolezni niso opredelili (5).

Izsledki raziskave so pokazali, da je diagnoza TMA pri otrocih bolj pogosta kot pri skupini odraslih bolnikov in starejših od 65 let. Akutni intersticijski nefritis je bil nekoliko manj pogost pri otrocih kot pri odraslih, a podobne pogostosti pri odraslih in starejših bolnikih (Tabela 1) (5).

V nadaljevanju prispevka podrobneje obravnavamo najpogostejše z biopsijo potrjene ledvične bolezni pri otrocih z ALO kot indikacijo za ledvično biopsijo.

Tabela 1: Histopatološke spremembe pri bolnikih z ALO v različnih starostnih skupinah. Povzeto po (5).



Legenda: type 1+2 cresGN: Anti-GBM in imunsko kompleksni glomerulonefritis; type 3 cresGN + vasculitis: imunsko borni polmesečasti glomerulonefritis in vaskulitis; IgAN: nefropatija IgA; TMA: trombotična mikroangiopatija; Acute Tub Int Nephritis: akutni tubulointersticijski nefritis.

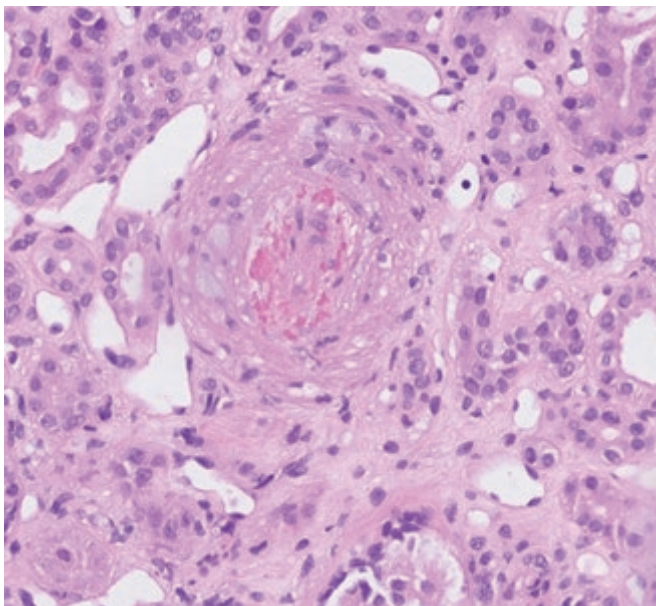
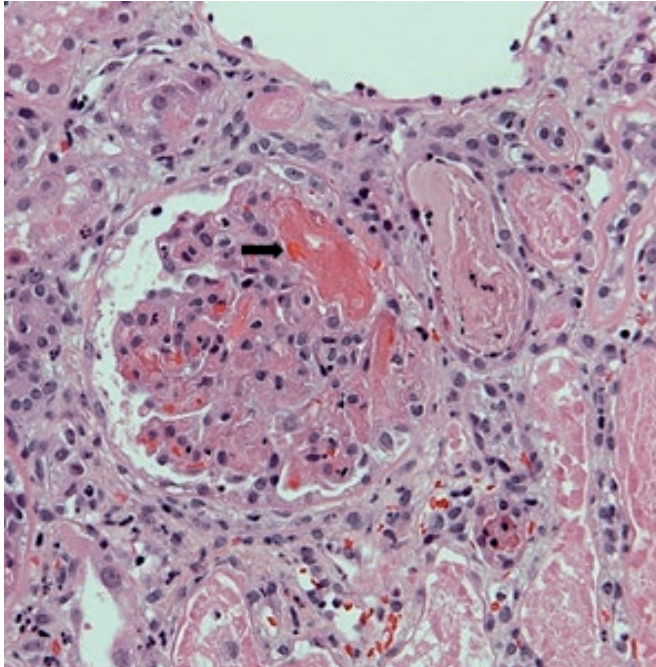
Trombotična mikroangiopatija (TMA)

TMA je klinično-patološka enota, za katero so značilni mikroangiopatska hemolitična anemija, trombocitopenija in prizadetost tarčnih organov, vključno z ledvicami. Histološko je prisotna okvara žilnega endotela, ki se kaže kot prisotnost trombov v drobnem žilju in nabrekanje endotela v glomerulnih kapilarah in malih arterijah/arteriolah, v glomerulih je prisoten tudi razpad mezangijskega matriksa – mezangioliza (Slika 1). TMA vključuje vrsto osnovnih etiologij, ki se po pogostosti razlikujejo pri otrocih in odraslih. Pri otrocih moramo poleg izključitve HUS, povezanega s šigatoksinom, in drugih TMA, povezanih z okužbami (kot je s *Streptococcus pneumoniae* povezan HUS), iskati tudi redke dedne vzroke, kot so dedne motnje komplementnega sistema – atipični HUS (aHUS), okvara kobalamina in mutacije v genu diacilglicerol kinaze epsilon (DGKE), zlasti pri otrocih, mlajših od 2 let. Diagnoza TMA prihaja v poštev tudi pri presaditvi solidnih organov ali krvotvornih matičnih celic (6–8).

Čeprav obstajajo registri za specifične bolezni, kot sta trombotična trombocitopenična purpura in aHUS, registrov TMA za majhne otroke ni. V nedavnem prispevku iz Nemčije je bilo med 232 bolniki s TMA 61 % bolnikov z aHUS. V brazilski kohorti aHUS je bilo med 17 bolniki, pri katerih se je prva manifestacija pojavila pri starosti manj kot 18 let, 53 % bolnikov mlajših bolnikov, od 2 let, en bolnik, ki je bil odporen na zdravljenje z ekulizumabom, pa je imel homozigotno mutacijo v DGKE (6–8).

HUS, povezan s šigatoksinom, je eden najpogostejših vzrokov ALO pri otrocih. Ocenjujejo, da se diareja, povezana s povzročiteljem *Escherichia coli* (*E. coli*), ki proizvaja šigatoksin, pojavlja v 2,8 milijona primerih na leto po vsem svetu. Pojavnost (incidenca) HUS je med 0,5 primera/100.000

prebivalcev na Finskem do 12 primerov/100.000 prebivalcev v Argentini, kjer je endemična (9). Pojavljajo se sezonska nihanja z večjim številom primerov poleti, pogosteje se pojavlja pri otrocih, mlajših od 5 let. Sev *E. coli* O157 je najpogostejši sev, ki proizvaja šigatoksin v tej starostni skupini v ZDA (10).



Slika 1: Glomerulna (puščica) in žilna trombotična mikroangiopatija. V glomerulu je tromboza glomerulnih kapilar, v mali arteriji so sub-intimalni edem in fragmentirani eritrociti z obliteracijo lumna.

Vzrok aHUS, ki se histološko lahko kaže s TMA, je lahko čezmerna aktivacija alternativne poti komplementa. V zadnjem času se namesto izraza aHUS uporablja izraz s komplementom posredovan HUS. S komplementom posredovan HUS uvrščamo med zelo redke bolezni s pojavnostjo manj kot 1 primer na milijon prebivalcev

na leto. Do 50–60 % bolnikov ima genetsko napako ali avtoprotitelo, ki povzroča čezmerno aktivacijo alternativne poti komplementa. Po uvedbi zaviralca terminalne poti komplementa ekulizumaba se je stopnja napredovanja v ledvično odpoved ali smrt znatno zmanjšala: s 30–50 % na 9 % pri otrocih in s 56–67 % na 6–15 % pri odraslih (11,12).

Diagnosticiranje in odkrivanje etiologije TMA pri otrocih sta izrednega pomena, saj so vzroki za TMA pri otrocih različni, neredko genetski. Ključnega pomena je, da prepoznamo in pravilno diagnosticiramo specifične entitete TMA, saj sta zdravljenje in napoved ledvične bolezni odvisna od zgodnjega diagnosticiranja in uvedbe ustreznega zdravljenja.

Sistemiški vaskulitisi

Glomerulonefritis v povezavi s protitelesi, usmerjenimi proti antigenom nevtrofilcev

Pri otrocih je glomerulonefritis v povezavi z ANCA zelo redek. Letna pojavnost imunsko bornih vaskulitisev ANCA v pediatrični populaciji se giblje med 0,5 in 6 primeri na milijon otrok (13). Vključuje tri podtipa: granulomatozo s poliangiitisom (GPA), mikroskopski poliangiitis (MPA) in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA), ki je bil prej znan kot sindrom Churg-Strauss. Najpogosteje se pojavlja GPA, medtem ko sta MPA in EGPA v tej starostni skupini manj pogosta. Glomerulonefritis v povezavi s protitelesi ANCA pri otrocih se lahko kaže s številnimi simptomi, vključno s hitro napredujočim glomerulonefritisom. Za razliko od odraslih je pri otrocih živčevje redko prizadeto (14,15).

Za postavitev diagnoze je pomembna imunoserološka preiskava, ki v serumu pokaže prisotnost protiteles ANCA, ki so usmerjena proti proteinazi 3 ali mieloperoksidazi. Pri EGPA v 50 % ANCA protiteles ne dokažemo. Z ledvično biopsijo potrdimo polmesečast in nekrotizirajoči imunsko borni glomerulonefritis (in redkeje tudi vaskulitis). Imunofluorescenčne preiskave ne pokažejo odlaganja imunoglobulinov ali komplementa, zato to vrsto glomerulonefritisa imenujemo imunsko borni glomerulonefritis, osnovni patogenetski mehanizem pa je aktivacija nevtrofilcev in sproščanje aktiviranih mediatorjev vnetja v glomerulu in v drobnem žilju v drugih tarčnih tkivih in organih (pljuča, sklepi). V glomerulih se pogosto nahajajo majhne količine odloženih imunoglobulinov in/ali komponent komplementa C3, vendar običajno v oceni ne presegajo ocene 1+. Po tem se razlikuje od glomerulonefritisov, ki jih povzročajo imunski kompleksi. Svetlobnomikroskopsko je značilna fibrinoidna nekroza

v glomerulih zaradi eksudacije fibrinogena in s tem nastanek zunajkapilarnih polmesecev v različnih starostih, kar pomeni, da so hkrati v isti biopsiji prisotni aktivni celični in fibrocelični polmesecci ter kronični fibrozni polmesecci. Pri akutnem poteku bolezni z ALO prevladujejo sveži celični polmesecci (14,15). Med epidemijo SARS-CoV-2 so v literaturi opisali posamezne primere otrok z vaskulitisom ANCA, pri katerih so bila prisotna protitelesa proti SARS-CoV-2 ali so preboleli covid-19 (16–18).

Poliarteritis nodosa

Poliarteritis nodosa (PAN) je sistemski vaskulitis, ki prizadene male arterije, pogosto v ledvicah, prebavilih, srcu, koži in tudi v živčevju. Histopatološko gre za nekrotizirajoči arteritis z vozlički (nodusi) vzdolž sten srednjih in majhnih mišičnih arterij. Pri otrocih je PAN zelo redka bolezen. V nasprotju z odraslo populacijo, pri kateri je PAN pogosto povezan z okužbami (hepatitis B) ali avtoimunskimi boleznimi, pri otrocih vzroka PAN pogosto ne poznamo (19).

PAN se pri otrocih lahko kaže z različnimi simptomi, odvisno od prizadetih organov. Najpogostejši znaki in simptomi so nespecifični in vključujejo vročino, utrujenost, izgubo apetita, bolečine v sklepih in mišicah ter splošno slabost. Bolniki imajo bolečine v trebuhu, ki so lahko posledica črevesne ishemije zaradi prizadetih krvnih žil. Pogosto so prizadete ledvice. Često je prisotna arterijska hipertenzija, ki v nekaterih primerih povzroči proteinurijo, ki pri otrocih lahko preseže nefrotski prag. V ledvični biopsiji je lahko prisotna žariščna segmentna glomeruloskleroza s segmentnim zlitjem nožic podocitov, ki jo opredelimo kot sekundarno, in je posledica arterijske hipertenzije zaradi PAN. Pri iskanju možne etiologije sekundarne fokalne segmentne glomeruloskleroze pri otrocih moramo v širšem diferencialnem diagnosticiranju pomisliti na možnost PAN. Drugi možni zapleti PAN pri otrocih vključujejo kožne spremembe, kot so izpuščaji, razjede, bolečine v mišicah ali srčne težave. Diagnoza PAN pri otrocih temelji na kombinaciji kliničnih znakov, laboratorijskih preiskav, slikovnih metod, kot je etažna angiografija, in biopsije prizadetega organa. Klasična angiografska ugotovitev pri PAN so anevrizme, ki prizadenejo ledvične, mezenterialne in koronarne arterije (19,20), a dokazovanje takšnih anevrizem ni patognomonično za PAN. Opisane so tudi druge manj tipične angiografske spremembe malih arterij (t. i. čezmerna zvižuganost malih arterij, nenadne prekinitve, koničaste stenoze).

Izključiti moramo tudi druge vzroke simptomov in potrditi prisotnost PAN.

Glomerulonefritis, povzročen s protitelesi proti GBM – Goodpasturejev sindrom

Pri Goodpasturejevem sindromu so v serumu bolnikov značilno prisotna protitelesa proti GBM in bazalni membrani alveolov, kar povzroča prizadetost pljuč in ledvic. Bolezen je zelo redka, obolevajo mladi moški, ki so kadilci. Z imunofluorescenčno preiskavo ugotovimo difuzno linearno pozitivnost v GBM in bazalni membrani glomerulnih kapilar in v bazalni membrani distalnih tubulov. Svetlobnomikroskopsko gre za nekrotizirajoči in polmesečasti glomerulonefritis s polmesecci enake starosti. Če biopsijo opravimo zgodaj v poteku bolezni, praktično vsi glomeruli kažejo velike celične polmesece z rupturo kapsulne bazalne membrane (14,15). Pri otrocih do 18. leta starosti je izjemno redek, a je življenje ogrožujoče stanje, ki ga moramo urgentno prepoznati in zdraviti (13).

LITERATURA

1. Korbet SM, Gashti CN, Evans JK, Whittier WL. Risk of percutaneous renal biopsy of native kidneys in the evaluation of acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2018; 11: 610–5.
2. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 433–7.
3. Bonventre JV, Boulware LE, Dember LM, Freedman BI, Furth SL, Holzman LB, et al. The kidney research national dialogue: gearing up to move forward. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 1806–11.
4. Norton JM, Ketchum CJ, Narva AS, Star RA, Rodgers GP. Complementary initiatives from the NIDDK to advance kidney health. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 1544–7.
5. López-Gómez JM, Rivera F; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 674–81.
6. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; 371: 654–66.
7. Palma LMP, Vaisbich-Guimaraes MH, Sridharan M, Tran CL, Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatric Nephrol.* 2022; 37: 1967–80.
8. Schonermark U, Ries W, Schroppel B, Pape L, Dunaj-Kazmierowska M, Burst V, et al. Relative incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome in clinically suspected cases of thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J.* 2008; 13: 208–16.
9. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1955; 85: 905–9.
10. Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by *E. coli* O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 161–4.
11. Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017; 390: 681–96.
12. Palma LMP, Eick RG, Dantas GC, Tino M, de Holanda MI; Brazilian Thrombotic Microangiopathy and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Study Group (aHUS Brazil). Atypical hemolytic uremic syndrome in Brazil: clinical presentation, genetic findings and outcomes of a case series in adults and children treated with eculizumab. *Clin Kidney J.* 2021; 14: 1126–35.
13. Jariwala M, Laxer RM. Childhood GPA, EGPA, and MPA. *Clin Immunol.*

- 2020; 211: 108325.
14. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet*. 2022; 399: 1646–63.
 15. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 1278–87.
 16. Powell WT, Campbell JA, Ross F, Peña Jiménez P, Rudzinski ER, Dickerson JA. Acute ANCA vasculitis and asymptomatic COVID-19. *Pediatrics* 2021; 147: e2020033092.
 17. Wintler T, Zherebtsov M, Carmack S, Muntean R, Hill SJ. Acute PR3-ANCA vasculitis in an asymptomatic COVID-19 teenager. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2021; 75: 102–3.
 18. Fireizen Y, Shahriary C, Imperial ME, Randhawa I, Nianiaris N, Ovunc B. Pediatric P-ANCA vasculitis following COVID-19. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56: 3422–24.
 19. Falcini F, La Torre F, Vittadello F, Rigante D, Martini G, Corona F, et al. Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32(Suppl 82): 134–7.
 20. Brogan PA, Davies R, Gordon I, Dillon MJ. Renal angiography in children with polyarteritis nodosa. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 277–83.

Avtor za dopisovanje:

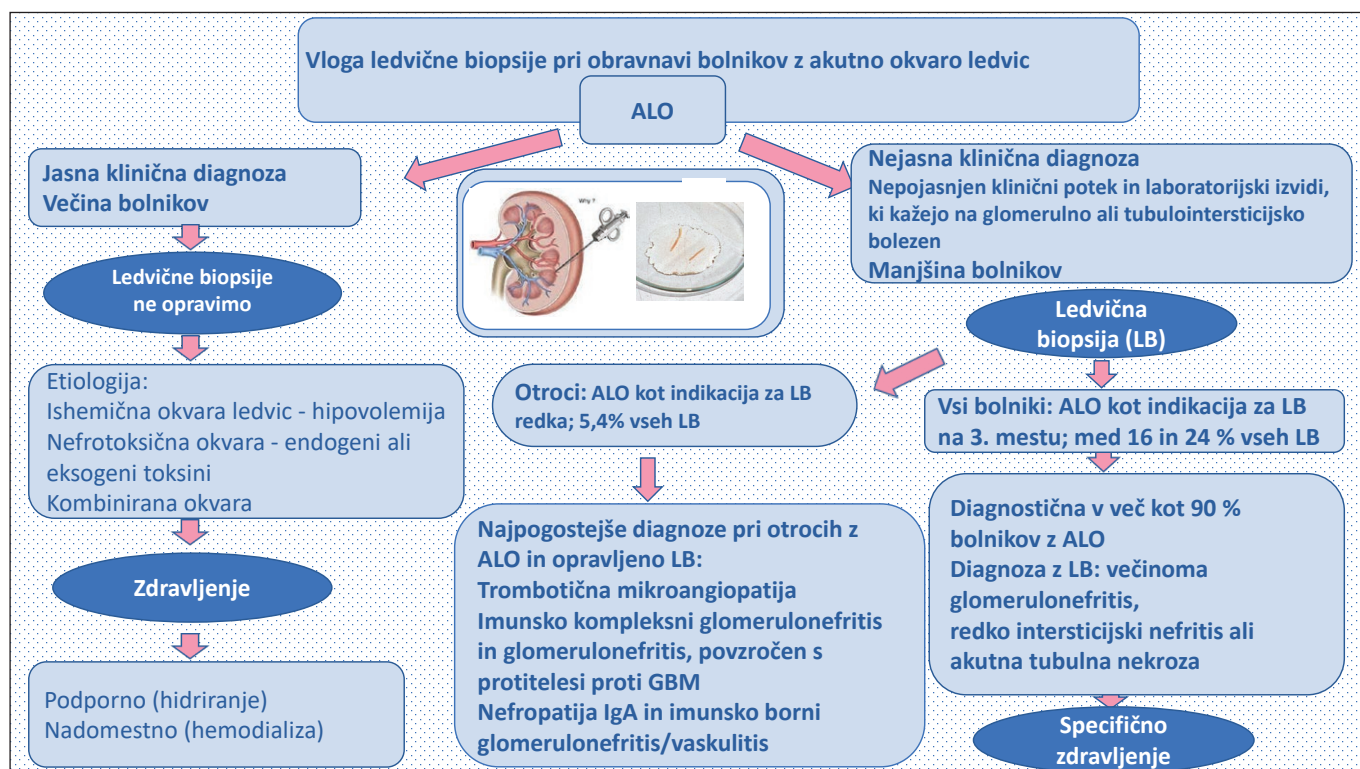
Doc. dr. Nika Kojc, dr. med.

Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani
Inštitut za patologijo

Korytkova 2, 1000 Ljubljana

e-mail: nika.kojc@mf.uni-lj.si

SLIKOVNI IZVLEČEK



NOVEJŠI BIOLOŠKI OZNAČEVALCI AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PRI OTROCIH

NEWER BIOLOGICAL MARKERS OF ACUTE RENAL INJURY IN CHILDREN

Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Akutna ledvična okvara pri otrocih je heterogeno stanje, ki zajema spekter bolezenskih sprememb, od blage ledvične okvare do akutne ledvične odpovedi z raznolikimi vzroki. Ob nastopu klinične slike si večkrat pomagamo z anamnezo in kliničnim statusom, tekočinsko bilanco in elektrolitskim stanjem, saj se vrednosti klasičnih kazalnikov ledvičnega delovanja, kot sta kreatinin in cistatin C, povečajo z zakasnitvijo. Novejši kazalniki ledvične okvare – NGAL (z nevtrofilno gelatinazo povezan lipokalin), KIM-1 (molekula okvare ledvic-1), L-FABP (beljakovina, ki veže maščobne kisline v jetrih), NAG (N-acetil-β-(D)-glukozaminidaza), IL-18 (interlevkin-18), B2M (beta-2-mikroglobulin), EGF (epidermalni rastni dejavnik) in UMOD (uromodulin) so potencialna orodja za premostitev kliničnega vprašanja. Njihovo uporabo pospešeno raziskujejo v številnih kliničnih stanjih pri otrocih. Ugotavljajo, da se ob akutni ledvični okvari v serumu ali v urinu spremenijo prej kot klasični kazalniki ledvične okvare, a v različnih kliničnih situacijah v različni meri. V prispevku prikazujemo patofiziologijo delovanja posameznega označevalca, njegov pomen in do sedaj opravljene raziskave na tem področju.

Ključne besede: *ledvična okvara, biološki označevalec, laboratorijske preiskave, otroci.*

ABSTRACT

Acute kidney injury in children is a heterogeneous condition that extends along the spectrum from mild kidney injury to acute kidney failure with diverse causes. At the onset of the disease, history and physical examination, fluid balance and electrolyte status are the cornerstones of the differential diagnosis of acute kidney injury, as the increase in classic indicators of kidney function, such as creatinine and cystatin C, is delayed. Newer markers of renal injury, including NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury molecule-1), L-FABP (liver fatty acid-binding protein), NAG (N-acetyl-β-(D)-glucosaminidase), IL-18 (interleukin-18), B2M (beta-2-microglobulin), EGF (epidermal growth factor) and UMOD (uromodulin), represent a potential tool to bridge this clinical issue. Their use is being rapidly investigated in many clinical situations in the paediatric population. It has been found that all of the above factors change appropriately in the serum or the urine during acute kidney injury earlier than the classic indicators of kidney damage, but to varying degrees in different clinical situations. In this paper, we present the pathophysiology of the functioning of each biomarker, its importance and the research carried out in this field so far.

Key words: *kidney injury, biomarker, laboratory tests, children.*

UVOD

Akutna ledvična okvara (*angl.* acute kidney injury, AKI) je heterogeno stanje s številnimi vzroki in z različnim potekom. Blaga okvara ledvic v omejenih delih nefrona z zmanjšanim delovanjem lahko povzroči hiperfiltracijo v preostalih delih nefrona, s čimer lahko prekrije okvaro ledvične funkcije. V prizadetem delu nefrona pride do nepovratne okvare, ki prispeva k dolgoročni kronični ledvični bolezni (KLB). V tej luči so novejši biološki kazalniki bolj občutljivi pri zaznavanju subklinične ledvične okvare (1).

Pogosteje omenjeni novejši biološki označevalci ledvične okvare so z nevtrofilno gelatinazo povezan lipokalin (*angl.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), molekula okvare ledvic-1 (*angl.* kidney injury molecule-1, KIM-1), beljakovina, ki veže maščobne kisline v jetrih (*angl.* liver fatty acid-binding protein, L-FABP) (1), N-acetil-β-(D)-glukozaminidaza (*angl.* N-acetyl-β-(D)-glucosaminidase, NAG), interleukin-18 (IL-18), beta-2-mikroglobulin (B2M), epidermalni rastni dejavnik (*angl.* epidermal growth factor, EGF) in uromodulin (UMOD) (2–5). Njihove lastnosti na kratko povzemamo v Tabeli 1.

Z NEVTROFILNO GELATINAZO POVEZAN LIPOKALIN (NGAL)

Z NGAL je 25 kDa velika beljakovina, ki jo proizvaja okvarjen epitel nefrona, in je eden najbolj obetavnih

bioloških označevalcev AKI (6). V nasprotju s serumskim kreatininom in izločanjem urina, ki sta merili delovanja ledvic, se NGAL specifično inducira v okvarjenem nefronu ter se nato sprosti v kri in urin, kjer ga zlahka izmerimo. Meritev v serumu in meritev v urinu sta primerljivi in imata podobno napovedno vrednost (7), a ugotavljajo, da je raven NGAL v urinu nekoliko močnejše povezana z resnostjo okvare ledvic in jo zato odkrijemo prej kot druge označevalce AKI (8,9). V kliničnih raziskavah ugotavljajo, da se NGAL odziva na tkivni stres in okvaro nefrona, manj pa na prilagoditvene hemodinamske odzive. V nekaterih kliničnih okoljih je NGAL zgodnejši označevalec kot serumski kreatinin (6,7), zlasti v enotah intenzivne terapije, na področju srčne kirurgije, ob okvari ledvic zaradi izpostavljenosti strupenim snovem in zdravilom ter pri presaditvi ledvice (10). Nadvse uporaben je tudi pri otrocih z rakom ob uporabi nefrotoksičnih kemoterapevtikov in presaditvi krvotvornih celic (11,12) ter diagnosticiranju AKI pri nedonošenih novorojenčkih (13). V raziskavah so dokazali, da se občutljivost diagnosticiranja AKI poveča ob hkratni meritvi cistatina C v serumu in NGAL v urinu (14,15). Hkrati so ugotovili tudi njegovo negativno napovedno vrednost pri izključevanju AKI zaradi zastrupitve z nefrotoksinom (16).

V kliničnih raziskavah so pokazali tudi, da je NGAL močan napovednik neugodnega kliničnega izida, zlasti pri napovedovanju potrebe po ledvičnem nadomestnem zdravljenju in povečani umrljivosti (7), zato ga v kombinaciji s serumskim kreatininom lahko uporabimo za stratifikacijo

Tabela 1: Novejši biološki označevalci akutne ledvične okvare.

NOVEJŠI BIOLOŠKI OZNAČEVALEC	LASTNOSTI
z nevtrofilno gelatinazo povezan lipokalin (NGAL)	specifično se inducira v okvarjenem nefronu; odziva se na tkivni stres in okvaro nefrona; zgodnejši kazalnik v primerjavi s kreatininom; močan napovednik neugodnega kliničnega izida
molekula okvare ledvic-1 (KIM-1)	vloga pri prepoznavanju in fagocitozi mrtvih ledvičnih celic; zelo specifična in občutljiva; odraža okvaro ledvičnega tkiva
beljakovina, ki veže maščobne kisline v jetrih (L-FABP)	umeščenost v proksimalnih tubulnih celicah; po okvari ledvičnega tkiva se ob ishemični reperfuziji sprošča v urin; najpogosteje v povezavi s kirurškimi posegi na srcu; višje vrednosti pri bolnikih z neugodnim izidom
N-acetil-β-(D)-glukozaminidaza (NAG)	umeščenost v lizosomih proksimalnih tubulnih celic; povečano izločanje pri različnih vrstah ledvičnih boleznih; boljši kazalnik AKI kot kreatinin in cistatin C
interleukin-18 (IL-18)	vloga v ishemični okvari in vnetju v proksimalnem ledvičnem tubulu; izražanje povečano v zgodnji fazi AKI; neodvisen napovednik umrljivosti pri kritično bolnih otrocih
beta-2-mikroglobulin (B2M)	uporaben pri diagnosticiranju AKI pri novorojenčkih s perinatalno asfiksijo; nespecifičen kazalnik ledvične okvare
epidermalni rastni dejavnik (EGR)	normalno nastaja v ledvicah – znižane vrednosti nakazujejo bolezensko stanje; znižanje tudi ob AKI
uromodulin (UMOD)	umeščenost v epitelnih celicah navzgorjega dela Henleyjeve zanke; imunomodulatorna vloga; specifičen kazalnik strukturne integritete distalnega nefrona; negativna korelacija s tveganjem AKI

Legenda: AKI – akutna ledvična okvara (*angl.* acute kidney injury).

bolnikov (6). Povezava med ravniyo NGAL v urinu in slabšimi dolgoročnimi rezultati je pomembna zlasti v podskupini preživelih bolnikov z AKI, ki so bili odpuščeni brez potrebe po dializi (17).

NGAL ima pomembne omejitve, vključno z odzivnostjo pri sistemskem vnetju, ki v določenem delu ni povezano z okvaro ledvic, kar moramo upoštevati pri kliničnem tolmačenju vrednosti NGAL (6). NGAL je tako z vidika kompleksnih bolnikov s prisotnim močnim vnetjem sicer zelo občutljiv označevalec, a ob vnetju ni specifičen in je zato manj primeren pri diagnosticiranju AKI v kliničnih situacijah, kot je septični šok (18). Komerčno dostopni testi za merjenje NGAL namreč merijo mešanico različnih oblik NGAL, ki izvirajo iz različnih tkiv. Sistemsko vnetje, ki ga navadno opazimo pri kritično bolnih, in številne pridružene bolezni prispevajo k sproščanju NGAL iz hematopoetskih in nehematopoetskih celic. Nepredvidljivo sproščanje in kompleksna narava molekule ter nezmožnost specifičnega merjenja NGAL, ki ga sproščajo tubulne celice, ovirajo uporabo NGAL kot specifičnega biološkega označevalca AKI pri heterogenih kritično bolnih otrocih (19).

MOLEKULA OKVARE LEDVIC-1 (KIM-1)

KIM-1 je glikoprotein v celični membrani ledvičnih celic. Njeni nalogi sta prepoznavanje in fagocitoza mrtvih celic v ledvici, ki bi sicer prispevale k zapori v ledvičnih tubulih (20). Pomembno vlogo igra tudi pri omejevanju avtoimunskega odziva na okvaro, saj je fagocitoza apoptotičnih celic eden od mehanizmov za omejevanje vnetnega odgovora (20). V akutni fazi torej deluje zaščitno z omejevanjem vnetnega odziva ob okvari, njeno dolgoročno izražanje pa je manj jasno, saj so v raziskavah ugotovili, da številni posamezniki s KLB izražajo KIM-1 v proksimalnih tubulih, kar nakazuje potencialno vlogo KIM-1 pri KLB (20–22).

Prisotnost KIM-1 v urinu je zelo specifična za okvaro ledvic. Za noben drug organ ni dokazov, da izraža KIM-1 do stopnje, ki bi vplivala na izločanje skozi ledvici. Izkazalo se je, da je kot kazalnik ledvične okvare veliko bolj občutljiv kot sečnina in kreatinin (20) in da je njegova raven v urinu jasno povezana z okvaro ledvičnega tkiva (22). V kliničnih raziskavah pri otrocih je vloga KIM-1 manj jasna. Na podlagi razpoložljivih dokazov se zdi, da ima KIM-1 zmerno vrednost pri napovedovanju AKI pri otrocih (23). Kljub njegovemu potencialu pri zgodnjem odkrivanju in napovedi izida pri ledvičnih boleznih bo potrebnih več raziskav, s katerimi bi ugotovili njegovo uporabnost v klinični praksi. Pri bolnikih s heterogeno etiologijo AKI je KIM-1 zelo uporaben označevalec zgodnje umrljivosti pri ekstremno nedonošenih bolnikih, a s slabo

napovedno vrednostjo pri postavitvi diagnoze AKI (25). Velja za najboljši biološki označevalec za napovedovanje AKI pri otrocih z nestabilnostjo srca in obtočil (26). Raziskujejo tudi njegovo napovedno vlogo glede AKI pri bolnikih s srčno napako in potrebo po srčnem kirurškem posegu (27,28), po dajanju kemoterapevtikov (29), pri brazgotinjenju ledvičnega tkiva ob vezikoureternem refluksu (30) in pri otrocih z akutno okužbo sečil (31).

V tem kontekstu je KIM-1 v urinu zelo obetaven kazalnik zaradi številnih razlogov: i) v zdravi ledvici KIM-1 zaznamo pri zelo nizki ravni; ii) izraženost KIM-1 je povezana s stopnjo intersticijske fibroze in vnetja v okvarjeni ledvici; iii) vrednost KIM-1 v urinu se po okvari tubulov hitro povečuje; iv) vrednost KIM-1 v urinu je povezana s stopnjo okvare tubulnih epitelnih celic. Kljub temu moramo še vedno raziskati nekaj vprašanj, da bi izboljšali njegovo uporabnost pri kliničnem delu. Čeprav so za KIM-1 v urinu že kar nekajkrat skušali opredeliti referenčne vrednosti, o njih še vedno ni enotnega mnenja. Potrebne bodo nadaljnje raziskave, da bi ugotovili, ali je potrebno njegovo vrednost normirati glede na vrednost kreatinina v urinu. V nekaterih raziskavah navajajo absolutne vrednosti KIM-1 v urinu, v drugih pa vrednosti, ki so prilagojene vrednosti kreatinina v urinu. Vzpostaviti moramo tudi metodo zlatega standarda za merjenje KIM-1. Kljub omejitvam se zdi, da je KIM-1 v urinu obetaven in pomemben biološki označevalec za oceno tubulne okvare pri številnih ledvičnih boleznih (32), raziskujejo pa tudi uporabnost KIM-1 pri opredeljevanju dolgoročne napovedne vrednosti KLB (33) in srčno-žilnih boleznih (34).

BELJAKOVINA, KI VEŽE MAŠČOBNE KISLINE V JETRIH (L-FABP)

L-FABP je beljakovina, ki se nahaja v ledvicah v proksimalnih tubulnih celicah in se po okvari ledvičnega tkiva ob ishemični reperfuziji sprošča v urin. V številnih kliničnih raziskavah so pri odraslih bolnikih z AKI dokazali povezanost med AKI in srčno operacijo na podlagi podatka o povišanju vrednosti L-FABP vsaj 4 ure po posegu, medtem ko je vrednost kreatinina v serumu začela naraščati šele več ur do dni pozneje (35). Podobno so vlogo in povišanje L-FABP dokazali tudi na živalskih modelih (35).

Tudi pri otrocih so v raziskavah prišli do podobnih ugotovitev, da se po srčnih operacijah z AKI vrednost L-FABP poveča prej kot drugi kazalniki ledvične okvare in tako velja za uporaben zgodnji kazalnik AKI v tej kohorti bolnikov (36–39). Povišane vrednosti L-FABP so pri isti skupini vztrajale še več let po AKI, povezani s srčnim kirurškim posegom, medtem ko so se vrednosti ostalih

kazalnikov ledvične okvare v tem času že normalizirale (40). V ostalih kliničnih situacijah se je L-FABP izkazal za označevalec, ki je povsem primerljiv z ostalimi označevalci (npr. NGAL) (41). Pomembno višje vrednosti L-FABP so bile prisotne pri bolnikih z neugodnim izidom (tj. zahteva po nadomestnem ledvičnem zdravljenju ali smrtni izid) (42).

N-ACETIL-B-(D)-GLUKOZAMINIDAZA (NAG)

NAG je encim, ki se nahaja v lizosomih proksimalnih tubulov ledvic, in je pomemben kazalnik proksimalne tubulne okvare in nefrotoksičnosti. Je relativno velika molekula (130–140 kDa), ki slabo prehaja skozi glomerulno bazalno membrano in se secernira v urin, kjer tudi merimo njegovo koncentracijo (43). Nenormalno izločanje NAG z urinom opažajo pri različnih ledvičnih boleznih, kot so AKI, okužba sečil, vezikoureterni refluks, sladkorna bolezen, nefrotski sindrom, glomerulonefritis, povišan krvni tlak, perinatalna asfiksija, zastrupitev s težkimi kovinami, nefrotoksična zdravila, zavrnitev ledvičnega alogenskega presadka in srčno popuščanje (43), pri katerih gre za povečano ledvično okvaro in sprostitvev encima iz okvarjenih celic. Pomembno povišane vrednosti NAG so ugotovili pri novorojenčkih s hiperbilirubinemijo (44). V nekaterih raziskavah ugotavljajo, da je pomemben predvsem zato, ker omogoča zgodnje diagnosticiranje AKI v kombinaciji z ostalimi biološkimi označevalci, kot sta NGAL in KIM-1 (45–47). NAG je dokazano boljši označevalec AKI kot tradicionalni serumski kazalniki ledvične okvare (kreatinin in cistatin C), saj se njegova vrednost poveča že v prvem dnevu akutnega dogodka (48,49). V raziskavah tako priporočajo, da NAG uporabljamo v kombinaciji z ostalimi novjšimi označevalci AKI, saj so se slednji v več raziskavah izkazali za bolj zanesljive kazalnike kot NAG, kar zlasti velja za NGAL (47). V splošnem se pri otrocih NAG ni izkazal kot najboljši označevalec in tudi raziskav o dolgoročnih posledicah in napovedni vrednosti njegovih povišanj za zdaj ni dovolj.

Pri tolmačenju njegovih vrednosti je pomembno dejstvo, da se NAG tudi pri zdravih otrocih čez dan izloča v različnem obsegu, v največji meri v jutranjih urah, ter da vrednosti NAG izražamo glede na količino izločenega kreatinina v urinu (43,50).

INTERLEVKIN-18 (IL-18)

IL-18 je član družine citokinov in se sintetizira kot neaktiven 23kDa velik prekurzor s strani monocitov, makrofagov in proksimalnih epitelnih celic ledvičnih

tubulov. V živalskih modelih se lahko IL-18 aktivira s kaspazo-1, kar povzroči ishemično okvaro in vnetje v proksimalnem ledvičnem tubulu, nato pa se izloči v urin, kjer merimo njegovo koncentracijo. V raziskavah o vlogi IL-18 v urinu pri napovedovanju AKI ugotavljajo, da je boljši kazalnik zmanjšane ledvične funkcije kot kreatinin. Njegovo izražanje je bilo povečano v zgodnji fazi AKI in ga je bilo mogoče zaznati precej prej kot serumski kreatinin, kar kaže na njegov potencial pri napovedovanju AKI (51).

IL-18 je uporaben biološki označevalec v številnih kliničnih okoljih, zlasti pri otrocih (51,52), a so njegovo diagnostično vrednost v nekaterih raziskavah prepoznali le kot zmerno (53). Največ dokazov o njegovi uporabnosti pri napovedovanju AKI je pri kritično bolnih otrocih, pri katerih so ga uporabili tudi kot kazalnik stopnje AKI in neodvisen napovednik umrljivosti (54). Velja tudi za neodvisen napovednik AKI pri kritično bolnih novorojenčkih v odsotnosti septičnega stanja (55). IL-18 v urinu se je izkazal kot potencialni biološki označevalec tudi pri otrocih po kirurškem posegu na srcu (56) ter pri spremljanju otrok, ki prejemajo kemoterapevtike (57).

Čeprav so v zadnjem času opravili številne podobne raziskave, bodo nedvomno potrebne dodatne klinične raziskave, da bi potrdili uporabnost IL-18 v urinu v različnih kliničnih okoljih.

BETA-2-MIKROGLOBULIN (B2M)

B2M sicer ne sodi med novejšje biološke označevalce, saj ga poznamo že več desetletij, a v zadnjih letih ugotavljajo njegovo uporabno vrednost v različnih kliničnih situacijah. V preteklosti so ga uporabljali predvsem pri diagnosticiranju tubulointersticijskih bolezni in lezij, ob tem pa so že ugotavljali njegovo uporabno vrednost v spremljanju poteka in odziva na zdravljenje akutne tubulne okvare (58). V novejših raziskavah so ugotovili, da sta vrednost B2M v serumu in v urinu povezani s stopnjo AKI, zato je B2M koristno orodje pri diagnosticiranju AKI (59). Kot uporaben se je izkazal zlasti pri diagnosticiranju AKI pri novorojenčkih s perinatalno asfiksijo (60). V kombinaciji s cistatinom je učinkovit kazalnik postnatalne ledvične funkcije pri novorojenčkih, pri katerih je ocena ledvičnega delovanja na osnovi vrednosti kreatinina izrazito nezanesljiva (61,62). Prav tako velja za kazalnik hujše ledvične okvare oziroma kazalnik postnatalne ledvične funkcije pri obstruktivni uropatiji novorojenčka (63,64).

Raven B2M je bila povišana pri otrocih po kirurškem posegu na srcu (65) ter pri otrocih po obsevanju trebuha

zaradi rakave bolezni (66). V številnih primerih AKI je bila vrednost B2M povišana po zastrupitvi s kačjim strupom ob kačjem ugrizu (67).

B2M je nespecifični kazalnik ledvične okvare in je povišan pri številnih stanjih, ki vodijo v KLB z okvaro tubulointersticija, kar moramo upoštevati pri tolmačenju rezultatov. B2M je povišan tudi pri žariščni segmentni glomerulosklerozi, diabetični nefropatiji, kroničnih tubulointersticijskih boleznih in okužbah sečil (68,69). Raziskujejo tudi metodo določanja glomerulne funkcije z enačbami, ki temeljijo na določanju B2M (69,70), kot tudi spremljanje B2M v sklopu KLB (71). V novejših raziskavah se sprašujejo tudi o večji glomerulni komponenti izločanja B2M, kot so menili nekoč, in o spremljanju B2M z vidika srčno-žilnega zdravja ter obolenosti in umrljivosti (69).

EPIDERMALNI RASTNI DEJAVNIK (EGF)

EGF je globularni protein, ki normalno nastaja v ledvicah, zlasti v Henleyjevi zanki in distalnem zavitem tubulu. V plazmi ga težko zaznamo, prisoten pa je v urinu zdravih ljudi. Znižane vrednosti EGF v urinu kažejo na tubulno atrofijo in intersticijsko fibrozo, zato ga uporabljamo predvsem pri spremljanju KLB (72). Raziskave kažejo njegovo uporabno vrednost tudi ob AKI, kjer so pri kritično bolnih otrocih in novorojenčkih ugotavljali znižane vrednosti (73,74), ki so pri kritično bolnih novorojenčkih vztrajale tudi po resoluciji AKI (75).

Kaže, da je EGF povezan tudi s stopnjo tubulne atrofije in intersticijske fibroze pri primarnih glomerulonefritidih (76), še bolj uporaben pa je pri spremljanju KLB, saj so višje vrednosti povezane z manjšim tveganjem napredovanja KLB, neodvisno od starosti, spola, primarne ledvične bolezni, proteinurije in sistoličnega krvnega tlaka (77,78). Njegova uporabna vrednost se je izkazala kot pomembna pri zgodnjem odkrivanju diabetične nefropatije pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa 1 (79,80), lahko pa pomaga tudi pri napovedovanju dolgoročnega poteka ledvične funkcije pri otrocih z nefrotskim sindromom (81).

UROMODULIN (UMOD)

UMOD je glikoprotein, ki se sintetizira izključno v ledvicah, in sicer v epitelnih celicah v navzgorjem delu Henleyjeve zanke. Njegova funkcija je primarno imunomodulatorna. Ob stiku z bakterijami sodeluje pri aktivaciji granulocitov in monocitov ter inhibira proliferacijo limfocitov T. Deluje torej proinflamatorno in antiinflamatorno (82). Domnevajo, da poleg imunomodulatorne funkcije igra vlogo pri nadzoru

krvnega tlaka, koncentriranju urina in uravnavanju elektrolitov, s čimer se vpleta tudi v mehanizem nastanka ledvičnih kamnov, kjer sodelujejo imunomodulatorni mehanizmi (83).

Največji delež UMOD se iz epitelnih celic izloči v urin. UMOD je izmed vseh beljakovin v urinu prisoten v največjem deležu. Manjše količine UMOD se izločajo tudi apikalno v krvni obtok. Najdemo ga torej tako v urinu kot tudi v serumu (82,83). UMOD v urinu raziskujejo v povezavi z akutno in ledvično boleznijo (82). V serumu se je izkazal kot zanesljiv kazalnik KLB, hkrati pa je potrjena njegova uporabna vrednost pri napovedi srčno-žilnih zapletov in umrljivosti ob povezavi med UMOD in kalcifikacijami koronarnih žil, srčno-žilnimi boleznimi in umrljivostjo (83,84). Pri otrocih s KLB UMOD v urinu ni bil povezan s povišanim krvnim tlakom (85), a bo za bolj natančne zaključke potrebnih več raziskav in tudi meritve UMOD v serumu.

UMOD že dolgo velja za označevalca tubulnega zdravja, a so šele v nedavni preteklosti začeli razumeti njegovo funkcionalno vlogo pri zdravju in bolezni. V urinu je bil prepoznan kot specifični kazalnik strukturne integritete distalnega nefrona in ledvične funkcije (82), medtem ko so njegove serumske vrednosti korelirale z oceno glomerulne filtracije. Predvidevajo, da bi UMOD lahko sprejeli kot alternativo ocenjevanja števila delujočih nefronov (86).

Ugotovitev nizkih ravni UMOD podpira nedavno odkritje, da igra zaščitno in ne spodbudne vloge. V metaanalizah ugotavljajo, da so ravni UMOD v urinu negativno povezane s tveganjem AKI, povečane vrednosti serumskega UMOD pa so lahko napovedni biološki označevalec za okrevanje po AKI, zlasti pri novorojenčkih in kirurških bolnikih (87–89).

ZAKLJUČEK

Akutna ledvična okvara je pri otrocih heterogeno bolezensko stanje s širokim spektrom izraženosti – od blage ledvične okvare do akutne ledvične odpovedi. Ker se klasični kazalniki ledvičnega delovanja, npr. kreatinin in cistatin C, ob AKI povečujejo z zakasnitvijo, lahko v začetni fazi AKI diagnosticiramo predvsem klinično. Novejši biološki označevalci ledvične okvare – NGAL, KIM-1, L-FABP, NAG, IL-18, B2M, EGF in UMOD –, omogočajo zgodnjo postavitev diagnoze in v nekaterih primerih tudi spremljanje v daljšem obdobju. Glede na izsledke raziskav še ni povsem jasno, kdaj uporabiti katerega (ali njihovo kombinacijo), kar ostaja velik izziv za prihodnost.

LITERATURA

- Van den Eynde J, Schuermans A, Verbakel JY, Gewillig M, Kutty S, Allegaert K, et al. Biomarkers of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Eur J Pediatr*. 2022; 181: 1909–21.
- Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem*. 2012; 58: 680–9.
- Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 101–8.
- Ledeganck KJ, den Brinker M, Peeters E, Verschuieren A, De Winter BY, France A, et al. The next generation: urinary epidermal growth factor is associated with an early decline in kidney function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 178: 108945.
- DeFreitas MJ, Seeherunvong W, Katsoufis CP, RamachandraRao S, Duara S, Yasin S, et al. Longitudinal patterns of urine biomarkers in infants across gestational ages. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1179–88.
- Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013; 207: 663–72.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 1012–24.
- Shang W, Wang Z. The update of NGAL in acute kidney injury. *Curr Protein Pept Sci*. 2017; 18: 1211–7.
- Filho LT, Grande AJ, Colonetti T, Della ÉSP, da Rosa MI. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury diagnosis in children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 1979–88.
- Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50: 1505–17.
- Li H, Xu Q, Wang Y, Chen K, Li J. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for predicting high dose methotrexate associated acute kidney injury in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020; 85: 95–103.
- Benoit SW, Dixon BP, Goldstein SL, Bennett MR, Lane A, Louder DT, et al. A novel strategy for identifying early acute kidney injury in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54: 1453–61.
- Capelli I, Vitali F, Zappulo F, Martini S, Donadei C, Cappuccilli M, et al. Biomarkers of kidney injury in very-low-birth-weight preterm infants: influence of maternal and neonatal factors. *In Vivo*. 2020; 34: 1333–9.
- Ataei N, Ameli S, Youseffard M, Oraei A, Ataei F, Bazargani B, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C in early detection of pediatric acute kidney injury; a diagnostic accuracy study. *Emerg (Tehran)*. 2018; 6: e2.
- Kari JA, Shalaby MA, Sofyani K, Sanad AS, Ossra AF, Halabi RS, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum cystatin C measurements for early diagnosis of acute kidney injury in children admitted to PICU. *World J Pediatr*. 2018; 14: 134–42.
- Goldstein SL, Krallman KA, Schmerge A, Dill L, Gerhardt B, Chodaparavu P, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin rules out nephrotoxic acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1915–21.
- Singer E, Schrezenmeier EV, Elger A, Seelow ER, Krannich A, Luft FC, et al. Urinary NGAL-positive acute kidney injury and poor long-term outcomes in hospitalized patients. *Kidney Int Rep*. 2016; 1: 114–24.
- Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36: 1297–303.
- Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif*. 2014; 37: 304–10.
- Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3265–8.
- van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol*. 2007; 212: 209–17.
- Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail*. 2016; 38: 1567–73.
- Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K, Youseffard M, Hosseini M. Accuracy of urine kidney injury molecule-1 in predicting acute kidney injury in children; a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020; 8: e44.
- Westhoff JH, Seibert FS, Waldherr S, Bauer F, Tönshoff B, Fichtner A, et al. Urinary calprotectin, kidney injury molecule-1, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of adverse outcome in pediatric acute kidney injury. *Eur J Pediatr*. 2017; 176: 745–55.
- Stojanović VD, Barišić NA, Vučković NM, Doronjski AD, Peco Antić AE. Urinary kidney injury molecule-1 rapid test predicts acute kidney injury in extremely low-birth-weight neonates. *Pediatr Res*. 2015; 78: 430–5.
- Assadi F, Sharbaf FG. Urine KIM-1 as a potential biomarker of acute renal injury after circulatory collapse in children. *Pediatr Emerg Care*. 2019; 35: 104–7.
- Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e84131.
- Wen Y, Li Z, Chang C, Zhang P, Lyu Y. Diagnostic significance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in acute kidney injury after cardiac operation with cardiopulmonary bypass operation in children. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017; 29: 1112–6.
- Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Costea CF, Ciocoiu M, Caraleanu A, et al. The predictive role of the biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 5238.
- Toker A, Ziyapak T, Orsal E, Laloglu E, Bedir F, Aksoy Y. Is urinary kidney injury molecule-1 a noninvasive marker for renal scarring in children with vesicoureteral reflux? *Urology*. 2013; 81: 168–72.
- Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Peco-Antic A, Ivanisevic I, Kotur-Stevuljovic J, Paripovic D, et al. Clinical application neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 as indicators of inflammation persistence and acute kidney injury in children with urinary tract infection. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 947157.
- Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, De Carvalho JAM, Cembranel BM, Bollick YS. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta*. 2018; 487: 15–21.
- Seibert FS, Sitz M, Passfall J, Haesner M, Laschinski P, Buhl M, et al. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43: 1255–62.
- Medić B, Rovčanin B, Basta Jovanović G, Radojević-Škodrić S, Prostran M. Kidney injury molecule-1 and cardiovascular diseases: from basic science to clinical practice. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 854070.
- Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2009; 174: 1154–9.
- Tang R, Ao X, Zhong Y, Wang RL, Zhou QL. Values of combination of urinary L-FABP and NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017; 19: 770–5.

37. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008; 73: 465–72.
38. Ivanišević I, Peco-Antić A, Vuličević I, Hercog D, Milovanović V, Kotur-Stevuljević J, et al. L-FABP can be an early marker of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 963–9.
39. Yoneyama F, Okamura T, Takigiku K, Yasukouchi S. Novel urinary biomarkers for acute kidney injury and prediction of clinical outcomes after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2020; 41: 695–702.
40. Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P, et al. Follow-up renal assessment of injury long-term after acute kidney injury (FRAIL-AKI). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 21–9.
41. Chiang TH, Yo CH, Lee GH, Mathew A, Sugaya T, Li WY, et al. Accuracy of liver-type fatty acid-binding protein in predicting acute kidney injury: a meta-analysis. *J Appl Lab Med.* 2022; 7: 421–36.
42. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, Collings FB, Sunderland KE, Gioules CJ, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010; 77: 708–14.
43. Mohkam M, Ghafari A. The role of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in diagnosis of kidney diseases. *J Ped Nephrol.* 2015; 3: 84–91.
44. Cheng B, Jin Y, Liu G, Chen Z, Dai H, Liu M. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as an early marker for acute kidney injury in full-term newborns with neonatal hyperbilirubinemia. *Dis Markers.* 2014; 2014: 315843.
45. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93: 577–83.
46. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008; 73: 863–9.
47. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 810–9.
48. Bíró E, Szegedi I, Kiss C, Oláh AV, Dockrell M, Price RG, et al. The role of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase in early detection of acute kidney injury among pediatric patients with neoplastic disorders in a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2022; 22: 429.
49. Benzer M, Alpay H, Baykan Ö, Erdem A, Demir IH. Serum NGAL, cystatin C and urinary NAG measurements for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in children. *Ren Fail.* 2016; 38: 27–34.
50. Feldmann D, Flandrois C, Jardel A, Phan TM, Aymard P. Circadian variations and reference intervals for some enzymes in urine of healthy children. *Clin Chem.* 1989; 35: 864–7.
51. Qin Z, Li H, Jiao P, Jiang L, Geng J, Yang Q, et al. The value of urinary interleukin-18 in predicting acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2022; 44: 1717–31.
52. Liu Y, Guo W, Zhang J, Xu C, Yu S, Mao Z, et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 1058–67.
53. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2015; 28: 7–16.
54. Washburn KK, Zappitelli M, Arikian AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 566–72.
55. Li Y, Fu C, Zhou X, Xiao Z, Zhu X, Jin M, et al. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 851–60.
56. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail.* 2008; 30: 904–13.
57. Zubowska M, Wyka K, Fendler W, Młynarski W, Zalewska-Szewczyk B. Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. *Dis Markers.* 2013; 35: 811–8.
58. Portman RJ, Kissane JM, Robson AM. Use of beta 2 microglobulin to diagnose tubulo-interstitial renal lesions in children. *Kidney Int.* 1986; 30: 91–8.
59. Barton KT, Kakajiwal A, Dietzen DJ, Goss CW, Gu H, Dharnidharka VR. Using the newer Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria, beta-2-microglobulin levels associate with severity of acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2018; 11: 797–802.
60. Abdullah, Kadam P, Yachha M, Srivastava G, Pillai A, Pandita A. Urinary beta-2 microglobulin as an early predictive biomarker of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr.* 2022; 181: 281–6.
61. Bökenkamp A, Dieterich C, Dressler F, Mühlhaus K, Gembruch U, Bald R, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185: 468–75.
62. El-Frargy MS, El-Refaey AM, Eid R, Hussien MA. Serum cystatin-C and beta 2-microglobulin as accurate markers in the early diagnosis of kidney injury in neonates: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015; 26: 712–7.
63. Freedman AL, Bukowski TP, Smith CA, Evans MI, Berry SM, Gonzalez R, et al. Use of urinary beta-2-microglobulin to predict severe renal damage in fetal obstructive uropathy. *Fetal Diagn Ther.* 1997; 12: 1–6.
64. Dommergues M, Muller F, Ngo S, Hohfeld P, Oury JF, Bidat L, et al. Fetal serum beta2-microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies. *Kidney Int.* 2000; 58: 312–6.
65. Fernandez F, de Miguel MD, Barrio V, Mallol J. Beta-2-microglobulin as an index of renal function after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Child Nephrol Urol.* 1988–1989; 9: 326–30.
66. Latoch E, Konończuk K, Taranta-Janusz K, Muszyńska-Roslan K, Sawicka M, Wasilewska A, et al. Urinary beta-2-microglobulin and late nephrotoxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Med.* 2021; 10: 5279.
67. Jaswanth C, Priyamvada PS, Zachariah B, Haridasan S, Parameswaran S, Swaminathan RP. Short-term changes in urine beta 2 microglobulin following recovery of acute kidney injury resulting from snake envenomation. *Kidney Int Rep.* 2019; 4: 667–73.
68. Monteiro MB, Thieme K, Santos-Bezerra DP, Queiroz MS, Woronik V, Passarelli M, et al. Beta-2-microglobulin (B2M) expression in the urinary sediment correlates with clinical markers of kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Metabolism.* 2016; 65: 816–24.
69. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP, et al. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 73.
70. Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, et al. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19: 450–7.
71. Puthiyottil D, Priyamvada PS, Kumar MN, Chellappan A, Zachariah B, Parameswaran S. Role of urinary beta 2 microglobulin and kidney injury molecule-1 in predicting kidney function at one year following acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021; 14: 225–34.
72. Cortvrindt C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. Urinary epidermal growth factor: a promising «next generation» biomarker in kidney disease. *Am J Nephrol.* 2022; 53: 372–87.
73. Wai K, Soler-García AA, Perazzo S, Mattison P, Ray PE. A pilot study of urinary fibroblast growth factor-2 and epithelial growth factor as potential biomarkers of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 2189–98.
74. Hanna M, Brophy PD, Giannone PJ, Joshi MS, Bauer JA, Ramachandra Rao S. Early urinary biomarkers of acute kidney injury in preterm infants. *Pediatr Res.* 2016; 80: 218–23.
75. Hoffman SB, Massaro AN, Soler-García AA, Perazzo S, Ray PE. A novel urinary biomarker profile to identify acute kidney injury (AKI) in critically ill neonates: a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 2179–88.

76. Worawichawong S, Worawichawong S, Radinahamed P, Muntham D, Sathirapongsasuti N, Nongnuch A, et al. Urine epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as biomarkers for interstitial fibrosis and tubular atrophy in primary glomerulonephritis. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41: 997–1007.
77. Azukaitis K, Ju W, Kirchner M, Nair V, Smith M, Fang Z, et al; 4C Study; ESCAPE Trial Group. Low levels of urinary epidermal growth factor predict chronic kidney disease progression in children. *Kidney Int.* 2019; 96: 214–21.
78. Tsau Y, Chen C. Urinary epidermal growth factor excretion in children with chronic renal failure. *Am J Nephrol.* 1999; 19: 400–4.
79. Ledeganck KJ, den Brinker M, Peeters E, Verschueren A, De Winter BY, France A, et al. The next generation: urinary epidermal growth factor is associated with an early decline in kidney function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 178: 108945.
80. Klein J, Bascands JL, Buffin-Meyer B, Schanstra JP. Epidermal growth factor and kidney disease: a long-lasting story. *Kidney Int.* 2016; 89: 985–7.
81. Gipson DS, Trachtman H, Waldo A, Gibson KL, Eddy S, Dell KM, et al. Urinary epidermal growth factor as a marker of disease progression in children with nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2019; 5: 414–25.
82. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V, et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 284–95.
83. Holzmann-Littig C, Renders L, Steubl D. Uromodulin – a new marker of kidney function? *Clin Nephrol.* 2021; 95: 347–9.
84. Leihner A, Muendlein A, Saely CH, Ebner J, Brandtner EM, Fraunberger P, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol.* 2017; 231: 6–12.
85. Bakhom CY, Matheson MB, Greenberg JH, Furth SL, Ix JH, Garimella PS. Urine uromodulin is not associated with blood pressure in the chronic kidney disease in children cohort. *Hypertension.* 2022; 79: 2298–304.
86. Fedak D, Kuźniowski M, Fugiel A, Wieczorek-Surdacka E, Przepiórkowska-Hoyer B, Jasik P, et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126: 995–1004.
87. Askenazi DJ, Halloran BA, Heagerty PJ, Schmicker RH, Juul SE, Hingorani S, et al; PENUT Trial Consortium. Urine acute kidney injury biomarkers in extremely low gestational age neonates: a nested case control study of 21 candidate urine biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38:1329–42.
88. You R, Zheng H, Xu L, Ma T, Chen G, Xia P, et al. Decreased urinary uromodulin is potentially associated with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2021; 9: 70.
89. Bennett MR, Pyles O, Ma Q, Devarajan P. Preoperative levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 521–6.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Mirjam Močnik, dr. med.

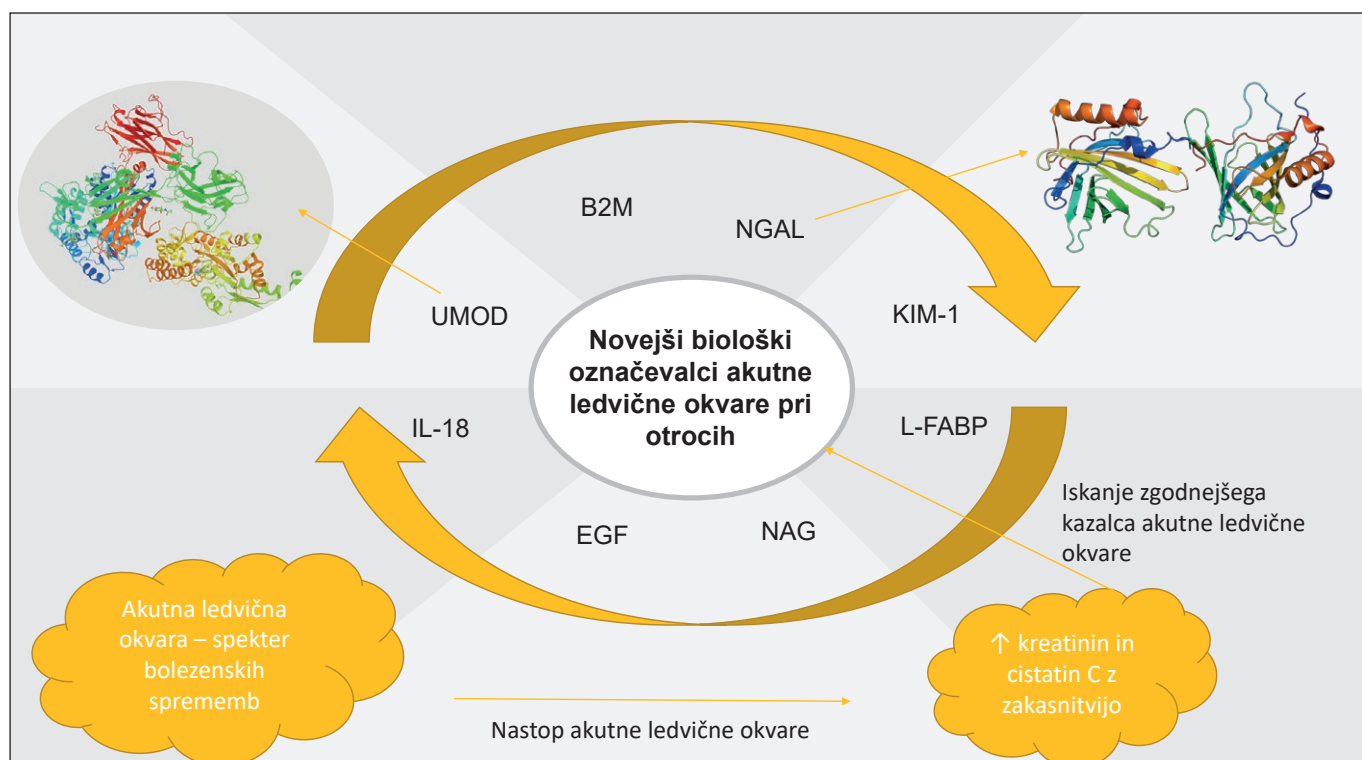
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mirjammocnik91@gmail.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



PREVENTIVA AKUTNE OKVARE LEDVIC PRI OTROCIH IN PRISTOP K NJIHOVI OBRAVNAVI

ACUTE KIDNEY INJURY PREVENTION IN CHILDREN AND APPROACH TO THEIR MANAGEMENT

Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Akutna ledvična okvara je opredeljena z nenadno izgubo ledvične funkcije. Pogosta je tudi pri otrocih, zlasti rizičnih. V zadnjih letih velja za klinični sindrom, ki je povezan s povečanima obolevnostjo in umrljivostjo. Nova znanja in napredek na področju molekularne nefrologije danes bolje pojasnjujejo tudi njeno zgodnjo fazo, pri kateri je poškodba ledvičnega tkiva lahko povezana z neželenimi dolgoročnimi posledicami tudi brez manjše hitrosti glomerulne filtracije.

Trenutni pristop k obravnavi obsega preprečevanje akutne ledvične okvare, zgodnjo prepoznavo skupin otrok z velikim tveganjem za njen razvoj, prepoznavanje bolezni že v zgodnjih fazah in zgodnje ukrepanje, ki je usmerjeno v preprečevanje napredovanja v hujše stopnje bolezni. Zaradi zgodnjega diagnosticiranja iščejo nove biološke označevalce za prepoznavanje poškodbe pred izgubo funkcije, potrebna pa je predvsem njihova uvedba v klinično prakso. Preprečevanje moramo usmeriti v ohranjanje ledvičnega in srčno-žilnega zdravja. Potrebna sta prepoznavna in skrbno spremljanje tveganih skupin otrok za nastanek bolezni, kot so bolniki z že prisotno subklinično ledvično boleznijo ali nedonošeni otroci, in prepoznavna dejavnikov tveganja, kot so nefrotoksična zdravila. Vodenje akutne ledvične insuficience v intenzivni terapiji je zahtevno in vključuje uravnavanje homeostaze tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja, zdravljenje hipertenzije, prehransko podporo, ustrezen nadzor, preudarno dajanje zdravil in optimalno odločitev za nadomestno ledvično zdravljenje. Širok spekter akutne ledvične okvare kaže na različne patofiziološke mehanizme in ima pri kritično bolnih otrocih slabo napoved izida, ki vključuje kronično ledvično bolezen, srčno-žilno obolevnost in povečano smrtnost.

ABSTRACT

Acute kidney injury is defined by the sudden loss of kidney function. It is also common in children, especially those at risk. In recent years, it has been recognised as a clinical syndrome associated with increased morbidity and mortality. New knowledge and advances in the field of molecular nephrology have better explained its early phase, where kidney damage can be associated with unwanted long-term consequences even without a reduction in glomerular filtration rate.

The current management approach includes prevention of acute kidney injury, early identification of groups of children at high risk of its development, recognition of the disease in its early stages and early treatment aimed at preventing progression to more severe stages of the disease. For the purpose of early diagnosis, new biological markers are being sought to identify damage before loss of function, and their implementation in clinical practice is necessary. Prevention should be aimed at maintaining kidney and cardiovascular health. It is necessary to identify and carefully monitor groups of children at risk of the disease, such as patients with pre-existing subclinical kidney disease or premature neonates and identify disease risk factors such as nephrotoxic drugs. Management of acute renal insufficiency in intensive care is challenging and includes regulation of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis, control of hypertension, nutritional support, appropriate monitoring, judicious administration of medications, and optimal decision-making for renal replacement therapy. The wide spectrum of acute kidney injury suggests different pathophysiological mechanisms. It carries a poor prognosis in critically ill children, including chronic kidney disease, cardiovascular morbidity, and increased mortality.

V prispevku na kratko predstavljamo pristop k obravnavi pediatričnih bolnikov z akutno ledvično okvaro, pomen njihovega dolgoročnega spremljanja in ključno vlogo preprečevanja. Opozorimo na pomen ohranjanja ledvičnega zdravja splošne pediatrične populacije, kjer imajo pomembno vlogo pediatri primarne ravni, na prepoznavo potencialno tveganih otrok in na pomen zgodnjega diagnosticiranja in čim prejšnjega zdravljenja.

Ključne besede: *akutna okvara ledvic, ledvično zdravje, biološki označevalci bolezni, preprečevanje bolezni, obravnava, otrok.*

In this article, we briefly present the approach to the treatment of paediatric patients with acute kidney injury, the importance of their long-term follow-up and the key role of prevention. We stress the importance of maintaining the kidney health of the general paediatric population, where primary care paediatricians play an important role, the identification of potentially at-risk children, and the importance of early diagnosis and treatment.

Key words: *acute kidney injury, renal health, disease biomarkers, disease prevention, disease management, child.*

UVOD

Koncept akutne ledvične okvare (*angl.* acute kidney injury, AKI) se je uveljavil v zadnjih desetletjih tako pri odraslih kot pri otrocih (1–4) in nadomestil pojem akutna ledvična odpoved (*angl.* acute renal failure), da bi opredelili ledvično disfunkcijo, ki je lahko blaga ali huda, in s poudarkom, da lahko tudi relativno blago znižanje ledvične funkcije povzroči resne klinične posledice (4,5). Sodi med niz stanj, ki jih splošno imenujemo akutne ledvične bolezni in motnje (*angl.* acute kidney diseases and disorders, AKD) in pri katerih je počasno slabšanje ledvične funkcije ali vztrajna ledvična disfunkcija povezana z nepopravljivo izgubo ledvičnih celic, kar lahko privede do kronične ledvične bolezni (KLB) (6,7). Prva mednarodna klasifikacija RIFLE (*angl.* R – risk, I – injury, F – failure, L – loss, E – end stage kidney disease) je bila objavljena leta 2004 in sta ji sledili klasifikaciji AKIN (*angl.* Acute Kidney Injury Network) in KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes),

vse uporabne tudi pri pediatrični populaciji (1, 8–10). AKI opredelimo kot nenadno izgubo delovanja ledvic, ki je določena na podlagi zvišane ravni kreatinina v serumu (označevalec izločevalne ledvične funkcije) in zmanjšane izločanja urina (kvantitativni marker proizvodnje urina) ter je časovno omejena na 7 dni (1). Ob tem so rezultati epidemioloških raziskav pokazali, da je pogosta tudi pri otrocih, zlasti tveganih (11–12). V razvitih državah se pojavlja pri približno 27 % kritično bolnih in vsaj 5 % nekritično bolnih hospitaliziranih otrok (12,13). Ocenjujejo, da AKI prizadene 21 % bolnikov, sprejetih v bolnišnico, z njo povezana smrtnost, ki je v obratni korelaciji z dohodkom države (11), pa za hudo AKI v enotah pediatrične intenzivne terapije znaša do 11 % (12,14,15). Že ena sama epizoda AKI je pri otrocih povezana z večjim tveganjem ledvičnih posledic in KLB, ki jo v treh letih po epizodi AKI dokažejo pri približno 10 % bolnikov, dodatnih 46,8 % otrok pa naj bi bilo tveganih za KLB (16–17). Ti podatki nedvomno kažejo na potrebo po dolgoročnem sledenju bolnikov z

AKI in v primeru odstopanj tudi po njihovem zdravljenju (18). Najnovejša odkritja v patofiziologiji AKI in napredek na področju novih bioloških označevalcev so v ospredje postavili pomen zgodnjega diagnosticiranja, saj je že dolgo jasno, da je vrednost serumskega kreatinina neoptimalen biološki označevalec okvare ledvic, zlasti pri otrocih, kar prikazujemo na Sliki 1 (19). Biološki označevalci okvare ledvic se skušajo uveljaviti tudi kot zgodnji kazalniki kroničnih sprememb po AKI (20). Velik pomen moramo posvetiti tudi prepoznavanju posameznih skupin za AKI tveganih bolnikov in vzdrževanju optimalnega ledvičnega zdravja splošne pediatrične populacije (21–23). Zdravljenje AKI je še vedno simptomatsko in zahtevno ter je ob višji stopnji AKI povezano z večjo verjetnostjo slabših izidov (1,18,24). Prehodne epizode AKI (< 48 ur) so povezane z boljšimi rezultati zdravljenja kot dalj časa trajajoče epizode, vendar v primerjavi s posamezniki brez AKI kljub vsemu niso brez posledic (15,18,24). Slabše delovanje ledvic, ki traja več kot 7 dni (AKD), zahteva nadaljnje raziskave za izboljšanje obravnave in napovedi izida (15,18).

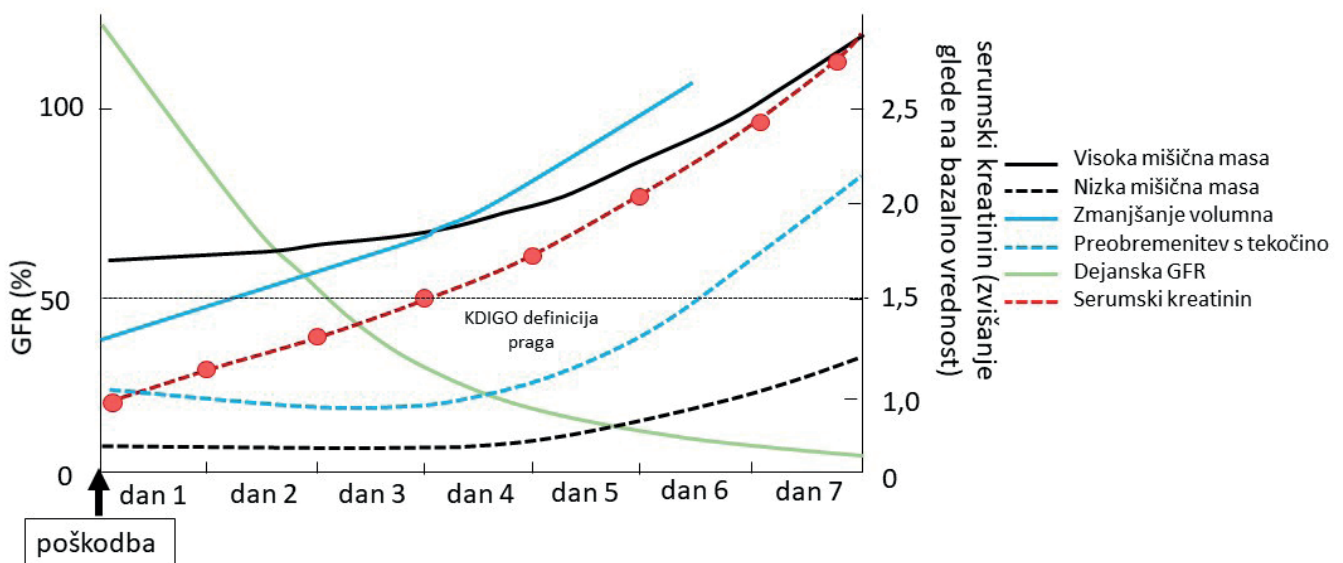
V prispevku strnjeno in sistematično predstavljamo pristop k diagnosticiranju, zdravljenju in spremljanju otrok z AKI ter pomen njenega preprečevanja in vzdrževanja ledvičnega zdravja otrok.

POMEN PREVENTIVNE DEJAVNOSTI PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z AKI

Preventivna dejavnost otrok v smeri zagotavljanja in vzdrževanja ledvičnega zdravja je pomembna tako za zdravje otroške populacije kot za ohranjanje ledvičnega zdravja v odraslosti, vpliva pa tudi na potek njihove

obrnave v primeru potencialne epizode AKI (21,22). Tako so dokazali, da je pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro po epizodi AKI zmanjšanje ledvične funkcije bistveno hitrejše (25). O pomenu preventivne dejavnosti na področju ledvičnega zdravja otrok smo obširno razpravljali na dveh predhodnih strokovnih srečanjih (26,27). Preventivno dejavnost v največji možni meri in v okviru razpoložljivih finančnih virov izvajamo na vseh ravneh, zlasti na področju primordialne in primarne preventive – tako na ravni populacije kot na ravni tveganih posameznikov (27).

Preventivna dejavnost na področju pediatrične AKI mora biti usmerjena predvsem na bolnike, pri katerih smo ugotovili veliko tveganje (23). Smernice KDIGO za slednje priporočajo prenehanje uporabe vseh nefrotoksičnih snovi, zagotavljanje ustreznega volumskega statusa in perfuzijskega tlaka, razmislek o funkcionalnem hemodinamskem spremljanju, nadzor vrednosti serumskega kreatinina in izločanja urina, izogibanje hiperglikemiji in uporabo alternativnih načinov diagnosticiranja namesto radiološkega kontrastnega sredstva (1). Skupine pediatričnih bolnikov s povečanim tveganjem so bolniki z aktivno ali v preteklosti zdravljeno rakavo boleznijo, presaditvijo kostnega mozga ali parenhimskih organov, prirojeno srčno boleznijo (kardiopulmonalni obvod, enoventrikularno srce, anamneza presaditve srca), anamnezo zdravljenja z zunajtelesno membransko oksigenacijo, anamnezo predhodne AKI, cistično fibrozo, kronično podhranjenostjo, kronično ledvično boleznijo, anamnezo hude nedonošenosti in otroci, ki dnevno dobivajo nefrotoksične snovi (28). Smernice skupine strokovnjakov pADQI (*angl.* pediatric Acute Disease Quality Initiative) za področje pediatrične



Slika 1: Prepoznavna akutne ledvične okvare glede na zvišanje vrednosti serumskega kreatinina kot neoptimalnega biološkega označevalca (19).

AKI priporočajo ugotavljanje tveganja, ki obsega dejavnike bolnika, dejavnike bolezni, dejavnike dogodkov in dejavnike zdravja ledvic (23). Bolnike opredeljujejo kot bolnike s standardnim tveganjem AKI, za katere priporočajo rutinsko oskrbo in ob kliničnih spremembah ponovno oceno tveganja, in tiste z visokim tveganjem, za katere priporočajo na ledvice usmerjeno zdravstveno oskrbo. Slednja obsega celovito zaščito ledvic in spremljanje, ciljano merjenje bioloških označevalcev in vključevanje v nadaljnje klinične raziskave (23). Kot pomembne napovedne dejavnike smernice izpostavljajo socialne determinante zdravja, fenotipske značilnosti AKI, spol kot biološko spremenljivko, prehranske dejavnike, optimizacijo odmerjanja zdravil in potencialna nova zdravila (23). Poudarjajo vlogo učinkovitih izobraževalnih programov o pomenu, zgodnji prepoznavi, posledicah in preprečevanju AKI in se osredotočajo na otroka in družino, zdravstvene time in zdravstveni sistem, širšo družbeno skupnost ter na sodelovanje znanosti in države (23). Med dejavnike tveganja, ki pogosto delujejo sinergistično, sodijo soobolevnosti (srčno popuščanje, KLB, presaditev parenhimskih organov in kostnega mozga, sladkorna bolezen), akutna stanja (sepsa, kardiopulmonalni obvod, uporaba vazopresornih zdravil, potreba po mehanskem predihavanju, akutna driska, okužbe z visokim tveganjem – tifus, malarija, denga, kolera) in spremenljivi dejavniki (hipovolemija, nefrotoksične snovi, znižan znotrajžilni onkotski tlak) (5,28). Med dejavnike tveganja sodita tudi obremenilna anamneza zgoraj navedenih bolezni in sprejem v enoto pediatrične intenzivne terapije (28). Medicinski postopki, povezani z AKI, vključujejo kardiopulmonalni obvod, velik kirurški poseg, zunajtelesno membransko oksigenacijo, onkološko zdravljenje, radiološke preiskave z uporabo jodnega kontrastnega sredstva (28).

Za pediatrične bolnike z visokim tveganjem AKI v sklopu primarne preventive priporočajo izvajanje ugotavljanja ledvičnega zdravja (*angl.* pediatric kidney health assessment, pKHA) na 1–2 leti, s katerim opredelimo in po potrebi modificiramo profil tveganja AKI, in vključuje anamnezo AKI, meritev krvnega tlaka, določanje serumske vrednosti kreatinina in pregled seznama bolnikovih zdravil, pregled urina pa le glede na klinično stanje. Vsi tvegani bolniki naj bi imeli pregled tudi 30 dni pred načrtovanim, za AKI tveganim posegom/dogodkom, in 2–3 dni po njem, kar lahko prilagodimo glede na presojo klinika in bolnikovo klinično stanje. Pregled priporočamo tudi takoj po nenačrtovanem, za AKI tveganem dogodku (28). Pregledu sledi ukrepanje v obliki 4M (prilagoditev zdravil, minimalizacija izpostavljenosti, edukacija zdravstvenih timov in bolnikov, monitoriranje). Naloga pediatričnih nefrologov je, da za izvajanje strategije obravnave in

primarne preventive opolnomočijo tako primarne pediatre kot specialiste drugih specialnosti, ki obravnavajo tvegane skupine kroničnih bolnikov in bolnike same, hkrati pa so na voljo za posvetovanje, če je to potrebno. Ob tem je pomembno tudi dejstvo, da se skoraj polovica epizod AKI pojavi v domačem okolju (29).

Ob sprejemu v bolnišnico v sklopu primarne preventive AKI vsi pediatrični bolniki potrebujejo ugotavljanje dejavnikov tveganja (28). Priporočajo preproste točkovalnike, ki jih je s pomočjo elektronskega zdravstvenega kartona enostavno uporabljati (30). Nekatere so razvili za intenzivne enote, kot je RAI (*angl.* renal angina index) (31). Pri tveganih pediatričnih bolnikih priporočamo meritev vrednosti serumskega kreatinina in izločanja urina, pregled urina pa glede na klinično stanje, za bolnike z visokim tveganjem pa tudi spremljanje tekočinske bilance in dnevno spremljanje ostalih parametrov, kar je potrebno tudi pred tveganimi posegi/dogodki in po njih (28). Kot ukrep sledi zgodnja poprava spremenljivih dejavnikov tveganja, vključno z optimizacijo hemodinamskega stanja, zmanjšanjem števila nefrotoksičnih zdravil, vstavitvijo urinskega katetra za spremljanje izločanja urina, optimizacijo znotrajžilnega onkotskega tlaka, spremljanjem volumskega stanja in ravnotežja tekočin ter sodelovanjem multidisciplinarnega tima, vključno s kliničnimi farmacevti, dietetiki in medicinskimi sestrami (28,32). Potrebni so tudi kazalniki kakovosti preprečevanja AKI, na osnovi katerih ugotavljamo in opredeljujemo učinkovitost dela in potrebne dodatne dejavnosti (28,33).

Na področju neonatologije so kot preventivne strategije med drugim preučevali in prepoznali uporabo kofeina pri nedonošenčkih, teofilina pri novorojenčkih s hipoksično-ishemično encefalopatijo in programe spremljanja nefrotoksičnih zdravil novorojenčkov (34,35). Velik pomen ima preprečevanje delovanja perinatalnih dejavnikov tveganja in dejavnikov nedonošenosti (36,37).

Sekundarna preventiva AKI obsega dvostranski pristop, katerega cilja sta ublažitev resnosti AKI in preprečevanje njenih zapletov. Ukrepi za zaustavitev napredovanja AKI vključujejo strategije za lajšanje potencialno popravljivih vzrokov AKI, kot so hipovolemija, nizek onkotski tlak, zapora urina in znotrajtrebušna hipertenzija. Potrebni ukrepi so omejevanje vnosa nefrotoksičnih zdravil in optimizacija hemodinamskega stanja. Potrebno je dnevno spremljanje telesne teže, bilance tekočin, kumulativnega količnika obremenitve s tekočino (% FO), ki ga izračunamo po formuli (skupen vnos tekočine v litrih – izločena tekočina v litrih)/ bazalna telesna teža v kilogramih x 100 (28). Po pravočasnem diagnosticiranju AKI moramo ukrepe za zmanjšanje resnosti in trajanja AKI osredotočiti na

potencialno spremenljive dejavnike in omejujoče posledice, kot so hiperkalemija, preobremenitev s tekočino in acidoza (28). Priporočamo pripravo različnih AKI preventivnih svežnjev, kar je na posameznih segmentih že zmanjšalo pojavnost AKI in potrebo po ledvičnem nadomestnem zdravljenju (38). Tudi na tem področju je potrebna uvedba programov izboljšanja kakovosti, tako na področju trajanja in resnosti AKI ter zapletov kot na področju nadomestnega ledvičnega zdravljenja (28,39,40). Pri slednjem programu vključujejo procese za optimizacijo začetka zdravljenja, oceno njene učinkovitosti, oceno sposobnosti izvajalca in oceno bolnikove varnosti (40).

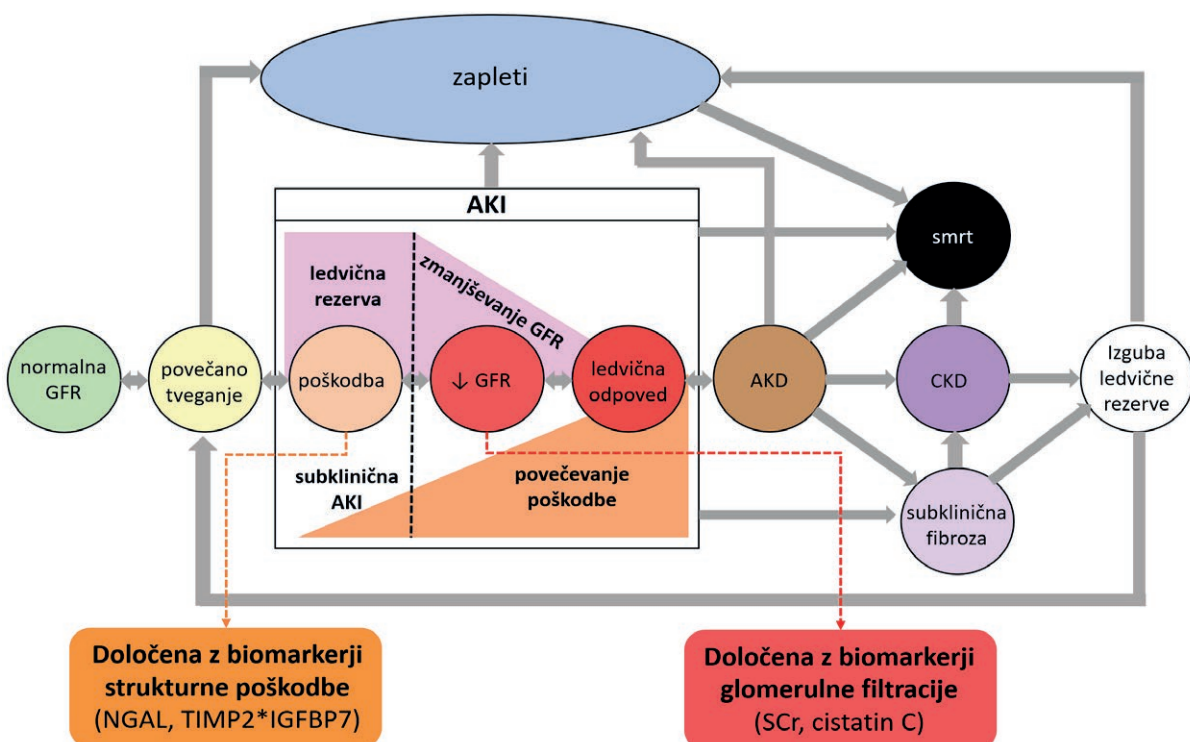
Terciarna preventiva je osredotočena na zmanjšanje ali odložitev dolgoročnih zapletov, odstopanj ali invalidnosti pri ugotovljeni AKI, kar na dolgi rok lahko zahteva ledvično nadomestno zdravljenje (41,42). Programi za zmanjševanje kratkoročnih in dolgoročnih posledic AKI morajo optimizirati spremljanje pediatričnih bolnikov po epizodi AKI s ciljem zgodnjega ukrepanja. Prizadevati si moramo za načrtovanje nadaljnjih obiskov pred odpustom, za posredovanje klinično pomembnih informacij ambulantnim bolnikom – tudi v pisni obliki – ter za uvedbo ambulante za bolnike po AKI (28). Skupine bolnikov za spremljanje pri pediatru nefrologu vključujejo bolnike z anamnezo hude AKI (2. in 3. stopnja, nadomestno ledvično zdravljenje), trdovratne AKI (trajanje AKI ≥ 3 dni), kohort z drugimi dejavniki tveganja KLB (npr. prirojene srčne bolezni, presaditve parenhimskih organov in matičnih

celic, rakave bolezni, huda nedonošenost) in bolnike z več epizodami AKI (28,43,44). V programe se vključuje tudi obravnava bolnikov s telemedicino, kar omogoča spremljanje kazalnikov kakovosti in optimizacijo obravnave (28,45).

PRISTOP K OBRAVNAVI, DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU BOLNIKOV Z AKI

Eden pomembnih vidikov obravnave bolnikov z AKI je njihovo zgodnje diagnosticiranje s ciljem zmanjšanja posledic bolezni in smrtnosti (1). Zaradi njene eliminacije je Mednarodna nefrološka zveza (*angl.* International Society of Nephrology, ISN) pri obravnavi bolnikov prepoznala pomembna področja ukrepanja, ki poleg prepoznavanja dejavnikov tveganja AKI obsegajo zgodnjo prepoznavo, zgodnje ukrepanje, ledvično nadomestno zdravljenje in rehabilitacijo bolnikov (5R – *angl.* risk, recognition, response, renal support, rehabilitation) (46). Strokovnjaki so kot pomembne ukrepe izpostavili razvoj ustreznih orodij za diagnosticiranje in potencialnih novih načinov zdravljenja, pripravo na novih znanjih temelječih mednarodnih priporočil o diagnosticiranju in zdravljenju, pomen izobraževanja in vpeljavo kazalnikov kakovosti obravnave (19).

Nova znanja so v zadnjih letih uveljavila koncept subklinične AKI, ki obsega povišanje bioloških kazalnikov poškodbe



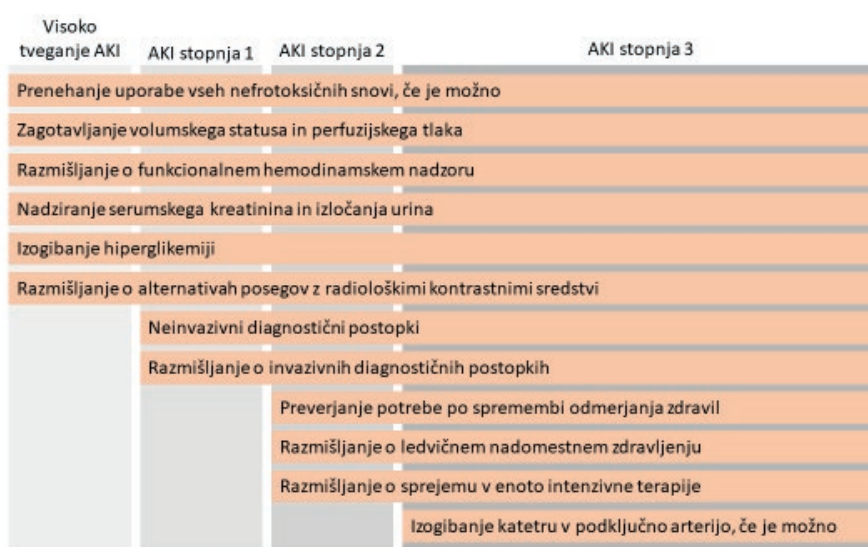
Slika 2: Akutna ledvična okvara (AKI) se preko akutne ledvične bolezni (AKD) nadaljuje v kronično ledvično bolezen (CKD).

ledvic brez porasta funkcionalnih kazalnikov ledvičnega delovanja, kar ne izpolnjuje klasičnih meril AKI, opisuje pa skupino bolnikov, ki imajo večje tveganje neledvičnih posledic, vključno s smrtnostjo in potrebo po dializnem zdravljenju (47,48). Biološki označevalci poškodbe ledvic so novo orodje zgodnjega diagnosticiranja AKI, ki potrebujejo implementacijo v klinično prakso (5,19,49). Njihovo mesto v kaskadi dogodkov AKI in njenih posledic prikazuje Slika 2 (5). Med njimi je najbolj raziskovani zgodnji diagnostični dejavnik NGAL (*angl.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin) v urinu, ki je izboljšal njeno diagnosticiranje (50,51), zlasti v povezavi z RAI (52). Biološke označevalce raziskujejo tudi v povezavi z napovedjo izida AKI in njenih posledic (20,53). Pri zgodnjem diagnosticiranju raziskujejo tudi uporabo elektronskih opomnikov, umetne inteligence in drugih orodij, kot sta RAI in furosemidni stresni test (30,31,54,55).

Ukrepanje po posameznih stopnjah AKI glede na smernice KDIGO prikazujemo na Sliki 3 in vključuje zgodnje preventivno ukrepanje pri tveganih bolnikih (1,7). Osnovne diagnostične metode prikazujemo v Tabeli 1 (4) ter morajo slediti natančni anamnezi in oceni kliničnega stanja bolnikov. Bolniki potrebujejo ustrezen hemodinamski monitoring, meritev tekočinske bilance in telesne teže ter določitev vrednosti FO (28). Ob slabšanju ledvične funkcije sta potrebni vključitev pediatričnega nefrologa in obravnava v enotah pediatrične intenzivne terapije, kjer je možen intenziven nadzor bolnikov (1,28).

Zgodnjemu diagnosticiranju sledi čim hitrejše zdravljenje, ki je kompleksno in dinamično ter mora vključevati zgoraj

naštete preventivne ukrepe (28), zdravljenje osnovnega vzroka bolezni, izključitev oziroma preudarno uporabo nefrotoksičnih snovi, po možnosti z uporabo določanja njihove ravni v krvi, in podporne ukrepe (5). Dokazano učinkovitega specifičnega farmakološkega zdravljenja AKI ni (56). Osnovna načela zdravljenja zapletov prikazujemo v Tabeli 2 in vključujejo uravnavanje homeostaze tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja, zdravljenje hipertenzije in prehransko podporo (56–58). Pri otrocih z znaki hipovolemije je potrebno vbrizganje intravenskega bolusa izotoničnih kristaloidnih tekočin (10 do 20 ml/kg v 30 minutah), ob spremljanju vitalnih znakov, ledvične funkcije in tekočinskega statusa. Slednje je pomembno, saj je aplikacija tekočin pri bolnikih s FO ali srčno dekompenzacijo kontraindicirana. Če oligurija persistira, je potrebno izključiti retenco urina, z ultrazvokom ali kateterizacijo sečnega mehurja. Pri ustreznem tekočinskem statusu otroka dnevni vnos tekočin vključuje nezaznavne izgube tekočine (300–500 ml/m²), izgube z diurezo in potencialne druge izgube tekočin. Pri otrocih s FO moramo omejiti vnos tekočin in vključiti zdravljenje z diuretiki, ki je indicirano pri simptomih dihal in naraščanju FO. Metaanaliza raziskav tekočinskega stanja je pokazala, da je obremenitev s tekočino pri novorojenčkih in otrocih povezana s povečano potrebo po mehanskem predihavanju, s pojavom AKI in s smrtnostjo. Čeprav njena kritična raven več kot 10 % zahteva razmislek o uvedbi nadomestnega ledvičnega zdravljenja, verjetno tudi nižje vrednosti lahko vplivajo na zaplete (59,60). Pri otrocih na dializi so z naraščanjem FO dokazali linearno naraščanje smrtnosti, ki je pri FO nad 20 % osemkrat



Slika 3: Osnovni pristop k obravnavi bolnika z akuto ledvično okvaro (AKI) (1,7).

Legenda: NGAL – nevtrofilno gelatinazo povezan lipokalin (*angl.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin); SCr – serumski kreatinin; TIMP-2*IGFBP7 – tkivni inhibitor metaloproteinaz 2 in inzulinu podoben rastni dejavnik, ki veže protein 7 (*angl.* tissue inhibitor of metalloproteinases 2 and insulin like growth factor-binding protein 7) (5).

Tabela 1: Osnovno diagnosticiranje bolnika z akutno ledvično okvaro (4).

Krvne preiskave
kompletna krvna slika
urea, kreatinin, natrij, kalij, kalcij, fosfat, pH, bikarbonat
Urinske preiskave
analiza urina, urinokultura
osmolalnost seča, natrij, frakcijsko izločanje natrija
Radiološke preiskave
rentgenska slika pljuč in srca (obremenitev s tekočino, kardiomegalija)
ultrazvok trebušnih organov (razširitev sečnih izvodil, zapora v poteku sečnih izvodil)
Preiskave za določanje vzroka akutne ledvične okvare
pregled krvnega razmaza, število trombocitov in retikulocitov, komplement C3, raven LDH, koprokultura (sum na hemolitično-uremični sindrom)
diagnosticiranje malarije, serološke preiskave za leptospirozo, tifus, okužbo z rikcijami, hemoragične mrzlice (sum na okužbe)
krvni antistreptolizin O, C3, antinuklearna protitelesa ANA, antinevtrofilna citoplazemska protitelesa ANCA (sum na akutni ali hitro napredujoči glomerulonefritis)
dopplersko ultrazvočno diagnosticiranje ledvičnih žil (sum na arterijsko ali vensko trombozo)
biopsija ledvic (možna specifična diagnoza)

višja (61). Ob znakih šoka je potrebno nujno zdravljenje po navodilih (62). Pediatricne smernice obravnave bolnika s sepsa pri septičnem šoku priporočajo zgodnjo uporabo vazopresornih zdravil in omejevanje vnosa vzdrževalnih tekočin (63).

Hiperkalemija, hiponatremija, hiperfosfatemija, hipokalcemija in presnovna acidoza so pri AKI pogoste. Hiperkalemija mora biti vedno monitorirana in bolniki z oligo-anurijo kalija ne smejo prejemati, razen če se njegova raven znatno zniža (5,58). Hiponatremija je skoraj vedno posledica FO in jo zdravimo z omejitvijo tekočine in z diuretiki. Hiperfosfatemija kljub omejitvi

v hrani lahko zahteva vezalce fosfata. Hipokalcemija je običajno sekundarna – zaradi povišanja fosfata, intravenski način dajanja kalcija pa uporabljamo samo, če imajo bolniki simptome. Zdravljenje z bikarbonatom za korekcijo pomembne metabolne acidoze raven kalcija lahko dodatno zniža. Otroci s poliurično AKI imajo lahko pomembno izgubo elektrolitov, kar zahteva natančno spremljanje njihovih ravni in suplementacijo. Visok krvni tlak je pri AKI pogost in je v prvi vrsti povzročen s FO, zadrževanjem natrija in tekočine ali moteno osjo renin-angiotenzin. Tako so prva izbira zdravljenja diuretiki, razen če bolnik kaže znake hipovolemije (5,56).

Tabela 2: Osnovni vidiki zdravljenja akutne ledvične okvare/odpovedi. Prirejeno po (57).

PODROČJE/ZAPLET	ZDRAVLJENJE
hiperkalemija	<ul style="list-style-type: none"> • stabilizacija miokarda (10 % kalcijev glukonat, 0,5–1 ml/kg i.v. v 5–10 min) • pomik kalija v ICT (salbutamol 2,5 mg preko inhalacij (< 25 kg), 5 mg (> 25 kg), 4 µg/kg i.v. v 10 min; 8,4 % natrijev bikarbonat 1–2 ml/kg i.v.; 0,5–1 g/kg/h glukoze (2,5–5 ml/kg/h 20 % glukoze z 0,2 enotama inzulina za vsak g glukoze) • odstranitev kalija iz telesa (dializa; ionske izmenjevalne smole)
presnovna acidoza	8,4 % natrijev bikarbonat i.v. 1–2 ml/kg počasi, pri pH < 7,25
šokovno stanje	zdravljenje šoka po priporočilih (62)
hipertenzija	omejitev vnosa tekočine, diuretik, uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil
obremenitev s tekočino	diuretiki zanke, dializa, dihalna podpora
hiponatremija ali hipernatremija	zdravljenje pri serumski vrednosti Na < 120 mmol/l (počasna poprava do ravni 125 mmol/l) ali > 160 mmol/l
hipokalcemija	10 % kalcijev glukonat i.v. 0,1 mmol/kg/h (0,5 ml/kg/h) glede na krvne vrednosti
hiperfosfatemija	omejitev v prehrani, vezalci fosfata
prehranska podpora	zdravljenje po priporočilih PRNT (angl. Pediatric Renal Nutrition Taskforce) (64)

Otroci z AKI so zaradi velikega vpliva elektrolitov, mineralov, beljakovin in tekočine iz prehranskih virov na presnovna odstopanja pri AKI izpostavljeni visokemu tveganju podhranjenosti in poslabšanju prehranskega statusa, kar kaže na nujnost optimalne prehranske podpore. Prehranska ocena in prehransko zdravljenje otrok z AKI sta tako kot sam bolezenski proces zelo dinamična in lahko omejeta presnovna in tekočinska odstopanja, hkrati pa zagotavljata optimalno prehrano, ki vpliva na proces zdravljenja. Glede na pomanjkanje standardizacije prehranskega vodenja in raziskav s tega področja je Pediatrična delovna skupina za prehrano (*angl.* Pediatric Renal Nutrition Taskforce) v letošnjem letu objavila priporočila o prehranski podpori, ki temeljijo na pregledu literature in mnenju strokovnjakov in pomagajo pri vodenju otrok (64). Oceni stanja prehranjenosti sledi opredelitev prehranskih potreb kritično bolnih otrok z AKI, tudi tistih na ledvičnem nadomestnem zdravljenju, vključujoč potrebe po beljakovinah, energiji, vitaminih in mineralih, in individualno prilagajanje zdravljenja poteku AKI ter posameznemu bolniku (65,66). Izsledki raziskav kažejo, da je pri bolnikih večji problem beljakovinska kot energijska podpora (67).

Nadomestno ledvično zdravljenje je potrebno, ko farmakološko zdravljenje ne zagotovi več ustreznega nadzora nad elektrolitskimi odstopanji, grozečim pljučnim edemom in prehranskim stanjem, običajno je meja FO > 10 % (5). Na voljo so različni načini nadomestnega dializnega zdravljenja, izbira načina pa je najbolj odvisna

od tehnične usposobljenosti centra, starosti bolnika in njegove hemodinamske stabilnosti (4). Osnovne možnosti dializnega zdravljenja in njihove značilnosti prikazujemo v Tabeli 3 (4). Zdravljenje izvaja za to dejavnost ustrezno educiran in izurjen tim strokovnjakov (68–70). Poglobljen prikaz diagnosticiranja, osnovnega zdravljenja, obravnave zapletov in nadomestnega ledvičnega zdravljenja ter posebnosti posameznih starostnih obdobj pediatrice populacije predstavljamo v nadaljevanju zbornika.

SPREMLJANJE BOLNIKOV Z AKI

Vsi bolniki s tveganjem AKI po smernicah potrebujejo spremljanje na 1–2 leti v sklopu pKHA (28). Opredelitev tveganja AKI je potrebna tudi ob sprejemu pediatričnih bolnikov v bolnišnico, za vse tvegane bolnike pa tudi uvedba pKHA (28).

Vsi bolniki po epizodi AKI v primeru subklinične ali blage AKI zahtevajo skrbno nadaljnje spremljanje na primarni ravni, v ostalih primerih pa nadzor pediatričnega nefrologa (28). Prvi ambulantni kontrolni pregled – glede na smernice KDIGO (1) – sledi v treh mesecih po odpustu, ter vključuje testiranje ledvične funkcije in meritve krvnega tlaka. Dodatne preiskave, kot sta pregled urina s testnimi lističi ali ultrazvočni pregled (UZ) ledvic opravimo glede na klinično stanje. Bolniki in družinski člani morajo biti poučeni o AKI in tveganju zapletov (28), kar moramo

Tabela 3: Možnosti nadomestnega ledvičnega zdravljenja hude akutne ledvične okvare. Prirejeno po (4).

Parameter	Peritonealna dializa (PD)	Intermitentna hemodializa (IHD)	Počasna nizko učinkovita dializa (SLED)	Kontinuirano ledvično nadomestno zdravljenje (CKRT)
trajanje	kontinuirana	2–4 ure/dan	6–12 ur/dan	kontinuirana
tehnika	enostavna	kompleksna	kompleksna	najbolj kompleksna
hemodinamske spremembe	minimalne	velike	blage	minimalne
nadzor nad odstranjevanjem tekočine	najmanjši	zmeren	boljši	zelo natančen
antikoagulacija	ni potrebna	v splošnem potrebna	nujna	nujna
mehanizem klirensa topljencev	difuzija	difuzija	difuzija ± konvekcija (SLED-F)	konvekcija (SCUF, CVVH) ± difuzija (CVVHD, CVVHDF)
tveganje možganskega edema	-	+++	++	-
hitrost odstranjevanja toksinov	+	+++	++	+
klirens srednje velikih molekul	slab	+	+	+++
pomičnost bolnikov	++	+++	++	-
cena zdravljenja	+	++	++	+++

Legenda: CVVH – kontinuirana veno-venska hemofiltracija; CVVHD – kontinuirana veno-venska hemodializa; CVVHDF – kontinuirana veno-venska hemodiafiltracija; SCUF – počasna kontinuirana ultrafiltracija; SLED-F – vzdrževana dnevna diafiltracija nizke učinkovitosti.

ob nadaljnjem spremljanju obnavljati (28). Odločitev o trajanju spremljanja mora temeljiti na opredelitvi tveganja razvoja KLB, razpoložljivosti lokalnih virov in pripravljenosti primarnih pediatrov za spremljanje bolnikov s tveganjem KLB (28). Cilj spremljanja je zgodnje diagnosticiranje začetne subklinične KLB s ciljem zgodnjega ukrepanja in preprečitve napredovanja bolezni v višje stopnje (71). Izsledki raziskav kažejo, da ima pomemben delež otrok po AKI kronične ledvične spremembe ali vsaj veliko verjetnost razvoja KLB (16–18). Večje je tudi tveganje razvoja KLB v odraslosti (72). Pri bolnikih z ugotovljeno KLB moramo določiti stopnjo KLB, stanje srčno-žilnih dejavnikov tveganja in prisotnost zapletov bolezni (71,73).

Zgodnje diagnosticiranje KLB omogoča uvedbo t. i. renoprotektivnega zdravljenja, usmerjenega v zaščito zdravja ledvic, takojšen vpliv na spremenljive dejavnike tveganja ter uvedbo zdravljenja za preprečevanje razvoja zapletov in optimizacijo posledic (73). Renoprotektivno zdravljenje je usmerjeno na dokazane potencialno spremenljive dejavnike tveganja, med njimi na proteinurijo, hipoalbuminemijo in zvišan krvni tlak (74,75,76). Pomembno je takojšnje ukrepanje, saj so začetne ledvične spremembe do določene mere dokazano povratne, kasneje pa ledvična bolezen počasi napreduje (71). Kot renoprotektivna zdravila uporabljamo zaviralce angiotenzinske konvertaze in zaviralce angiotenzinskih receptorjev II, ki tudi pri otrocih s spremenjeno hemodinamiko zmanjšajo intraglomerulno hiperfiltracijo in proteinurijo ter s tem vplivajo na razvoj KLB (74,75). Novejših zdravil, kot so zaviralci SGLT2 (*angl.* sodium-glucose transporter 2), pri otrocih rutinsko še ne uporabljamo, saj so potrebne prospektivne raziskave (77,78). Sledenje bolnikov s KLB je odvisno od otrokove starosti, stopnje KLB in prisotnosti zapletov. Bolniki s KLB 1. in 2. stopnje potrebujejo spremljanje na 6 mesecev, bolniki s KLB 3. stopnje in KLB 4. stopnje pa na 2–3 mesece (73). Pri končni ledvični odpovedi po AKI bolnik potrebuje eno od metod nadomestnega ledvičnega zdravljenja (79–81). Podrobneje smo obravnavo bolnikov s KLB predstavili v prispevku enega prejšnjih strokovnih srečanj (26).

ZAKLJUČEK

AKI je pogost pediatrični problem, ki se pojavlja zlasti pri tveganih otrocih, in je povezan z nezanemarljivima obolevnostjo in umrljivostjo. Pomemben del obravnave je preventivna dejavnost, ki jo moramo izvajati na vseh ravneh ter z vključevanjem novih znanj in kazalnikov kakovosti obravnave, kar izboljšuje končni izid zdravljenja. Na področju vzdrževanja optimalnega ledvičnega zdravja in iskanja ter spremljanja za AKI tveganih otrok imajo pomembno vlogo

pediatri in medicinske sestre primarne ravni, ki morajo biti za to ustrezno educirani. Subklinična AKI zahteva zgodnje diagnosticiranje s ciljem zgodnjega zdravljenja, zlasti na področju spremenljivih dejavnikov tveganja in podpornih ukrepov. Nova diagnostična orodja vključujejo uporabo bioloških označevalcev ledvične poškodbe, elektronskih opomnikov in umetne inteligence. Zdravljenje AKI je simptomatsko in kompleksno ter vključuje zdravljenje zapletov, ustrezno prehransko podporo in nadomestno ledvično zdravljenje – ob ustreznem hemodinamskem in tekočinskem nadzoru in preudarni aplikaciji nefrotoksičnih zdravil. Bolniki po epizodi AKI potrebujejo dolgoročno sledenje s ciljem zgodnjega diagnosticiranja ledvične okvare in čim prejšnjega ukrepanja.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
2. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, et al.; Conference participants. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2021; 100: 516–26.
3. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 213–20.
4. Krishnasamy S, Sinha A, Bagga A. Management of acute kidney injury in critically ill children. *Indian J Pediatr.* 2023; 90: 481–91.
5. Roy JP, Devarajan P. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2020; 87: 600–7.
6. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019; 394: 1949–64.
7. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7: 52.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8: R204–12.
9. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007; 71: 1028–35.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
11. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Epidemiology of acute kidney injury in children worldwide, including developing countries. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1301–14.
12. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med.* 2017; 376: 11–20.
13. McGregor TL, Jones DP, Wang L, Danciu I, Bridges BC, Fleming GM, et al. Acute kidney injury incidence in noncritically ill hospitalized children, adolescents, and young adults: a retrospective observational study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67: 384–90.
14. Kwiatkowski DM, Sutherland SM. Acute kidney injury in pediatric patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31: 427–39.
15. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13: 241–57.

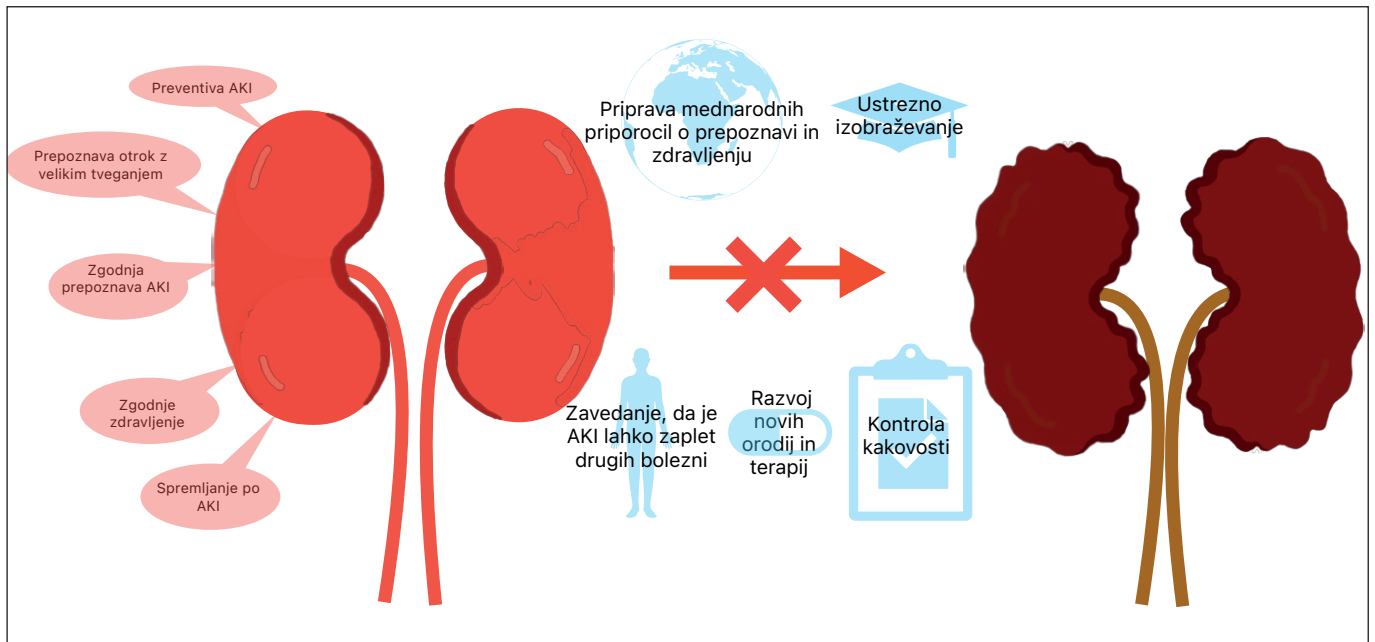
16. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 523–30.
17. Madsen NL, Goldstein SL, Frøslev T, Christiansen CF, Olsen M. Cardiac surgery in patients with congenital heart disease is associated with acute kidney injury and the risk of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017; 92: 751–6.
18. Kellum J, Sileanu F, Murugan R, Lucko N, Shaw A, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 2231–8.
19. Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, Parikh CR, Kashani K, Okusa MD, et al. AKI!Now Initiative: recommendations for awareness, recognition, and management of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15: 1838–47.
20. Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P, et al. Follow-up renal assessment of injury long-term after acute kidney injury (FRAIL-AKI). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 21–9.
21. Abitbol CL, Ingelfinger JR. Nephron mass and cardiovascular and renal disease risks. *Semin Nephrol.* 2009; 29: 445–54.
22. Correia-Costa L, Azevedo A, Caldas Afonso A. Childhood obesity and impact on the kidney. *Nephron.* 2019; 143: 8–11.
23. Goldstein SL, Akcan-Arikan A, Alobaidi R, Askenazi DJ, Bagshaw SM, Barhight M, et al. Pediatric ADQI Collaborative. Consensus-based recommendations on priority activities to address acute kidney injury in children: a Modified Delphi Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2022; 5: e2229442.
24. Vijayan A, Abdel-Rahman EM, Liu KD, Goldstein SL, Agarwal A, Okusa MD, et al. AKI!NOW Steering Committee. Recovery after critical illness and acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 1601–9.
25. Melhem N, Rasmussen P, Joyce T, Clothier J, Reid CJD, Booth C, et al. Acute kidney injury in children with chronic kidney disease is associated with faster decline in kidney function. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1279–88.
26. Marčun Varda N. Ledvično zdravje in preventiva kronične ledvične bolezni pri otrocih. In: Marčun Varda N, ed. IV. pediatrična nefrološka šola. Preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2022. p. 49–59.
27. Marčun Varda N. Preprečevanje bolezni ledvic in srčno-žilnih bolezni pri otrocih. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. Vpliv gibanja na rast in razvoj otroka in mladostnika. Pediatrična nefrologija. Novosti na področju pediatrične gastroenterologije, hepatologije in prehrane: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2018. p. 77–84.
28. Selewski DT, Askenazi DJ, Kashani K, Basu RK, Gist KM, Harer MW, et al. Quality improvement goals for pediatric acute kidney injury: pediatric applications of the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 733–46.
29. Macedo E, Cerda J, Hingorani S, Hou J, Bagga A, Burdmann EA, et al. Recognition and management of acute kidney injury in children: the ISN Oby25 Global Snapshot study. *PLoS One.* 2018; 3: e0196586.
30. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, Schaffzin JK, Bucuvalas J, Bracke T, et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics.* 2013; 132: e756–67.
31. Basu RK, Kaddourah A, Goldstein SL, Akcan-Arikan A, Arnold M, Cruz C, et al. Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; 2: 112–20.
32. Selewski DT, Cornell TT, Lombel RM, Blatt NB, Han YY, Mottes T, et al. Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1166–73.
33. Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, Mottes T, Kaplan H, Muething S, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int.* 2020; 97: 580–8.
34. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG, et al. Advances in neonatal acute kidney injury. *Pediatrics.* 2021; 148: e2021051220.
35. Coleman C, Tambay Perez A, Selewski DT, Steflik HJ. Neonatal acute kidney injury. *Front Pediatr.* 2022; 10: 842544.
36. Luyckx VA, Chevalier RL. Impact of early life development on later onset chronic kidney disease and hypertension and the role of evolutionary trade-offs. *Exp Physiol.* 2022; 107: 410–4.
37. Luyckx VA. Preterm birth and its impact on renal health. *Semin Nephrol.* 2017; 37: 311–9.
38. Akcan Arikan A, Williams EA, Graf JM, Kennedy CE, Patel B, Cruz AT. Resuscitation bundle in pediatric shock decreases acute kidney injury and improves outcomes. *J Pediatr.* 2015; 167: 1301–05. e1.
39. Park S, Baek SH, Ahn S, Lee KH, Hwang H, Ryu J, et al. Impact of electronic acute kidney injury (AKI) alerts with automated nephrologist consultation on detection and severity of AKI: a quality improvement study. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71: 9–19.
40. Mottes TA, Goldstein SL, Basu RK. Process based quality improvement using a continuous renal replacement therapy dashboard. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 17.
41. Lebel A, Teoh CW, Zappitelli M. Long-term complications of acute kidney injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32: 367–75.
42. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 184.
43. Kellum JA. Persistent acute kidney injury. *Crit CareMed.* 2015; 43: 1785–6.
44. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, Ortega LM, Ostermann M, Haase M, et al. Investigators RUBY. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 943–53.
45. Srisawat N, Lumlertgul N, Kulvichit W, Thamrongsat N, Peerapornratana S, Eiam-Ong, et al. Diagnostic challenges of acute kidney injury in Asia. *Semin Nephrol.* 2020; 40: 468–76.
46. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.* 2015; 385: 2616–43.
47. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI – an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8: 735–9.
48. Coca SG, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Koyner JL, Patel UD, Krumholz HM, et al. TRIBE-AKI Consortium. Urinary biomarkers of AKI and mortality 3 years after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 1063–71.
49. Su LJ, Li YM, Kellum JA, Peng ZY. Predictive value of cell cycle arrest biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018; 121: 350–7.
50. Van den Eynde J, Schuermans A, Verbakel JY, Gewillig M, Kutty S, Allegaert K, et al. Biomarkers of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Eur J Pediatr.* 2022; 181: 1909–21.
51. Filho LT, Grande AJ, Colonetti T, Della ÉSP, da Rosa MI. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury diagnosis in children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1979–88.
52. Meena J, Kumar J, Thomas CC, Dawman L, Tiewsoh K, Yadav M, et al. Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37: 1263–75.
53. Stanski NL, Stenson EK, Cvijanovich NZ, Weiss SL, Fitzgerald JC, Bigham MT, et al. PERSEVERE biomarkers predict severe acute kidney injury and renal recovery in pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 848–55.

54. Dong J, Feng T, Thapa-Chhetry B, Cho BG, Shum T, Inwald DP, et al. Machine learning model for early prediction of acute kidney injury (AKI) in pediatric critical care. *Crit Care*. 2021; 25: 288.
55. Chen JJ, Chang CH, Huang YT, Kuo G. Furosemide stress test as a predictive marker of acute kidney injury progression or renal replacement therapy: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020; 24: 202.
56. Devarajan P. Prevention and management of acute kidney injury (acute renal failure) in children. *UpToDate*; 2022 [cited 2023 July 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure-in-children>.
57. Fitzpatrick MM, Kerr SJ, Bradbury MG. The child with acute renal failure. In: Webb NJA, Postlethwaite RJ, eds. *Clinical paediatric nephrology*. New York: Oxford University Press; 2003. p. 405–26.
58. Masilamani K, van der Voort J. The management of acute hyperkalaemia in neonates and children. *Arch Dis Child*. 2012; 97: 376–80.
59. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018; 172: 257–68.
60. Matsushita FY, Krebs VLJ, de Carvalho WB. Association between fluid overload and mortality in newborns: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 983–92.
61. Raina R, Sethi SK, Wadhvani N, Vemuganti M, Krishnappa V, Bansal SB. Fluid overload in critically ill children. *Front Pediatr*. 2018; 6: 306.
62. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D, et al. European Resuscitation Council guidelines 2021: Paediatric life support. *Resuscitation*. 2021; 161: 327–87.
63. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21:186–95.
64. Vega MRW, Cerminara D, Desloovere A, Paglialonga F, Renken-Terhaerd J, Walle JV, et al. Nutritional management of children with acute kidney injury – clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2023 [Online ahead of print].
65. Sethi SK, Maxvold N, Bunchman T, Jha P, Kher V, Raina R. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 589–601.
66. Kyle UG, Akcan-Arikan A, Orellana RA, Coss-Bu JA. Nutrition support among critically ill children with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 568–74.
67. Sgambat K, Clauss S, Moudgil A. Effect of levocarnitine supplementation on myocardial strain in children with acute kidney injury receiving continuous kidney replacement therapy: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1607–16.
68. Cho MH, Kang HG. Acute kidney injury and continuous renal replacement therapy in children; what pediatricians need to know. *Korean J Pediatr*. 2018; 61: 339–47.
69. Galasso L, Picca S, Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 753–65.
70. Nourse P, Cullis B, Finkelstein F, Numanoglu A, Warady B, Antwi S, et al. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (paediatrics). *Perit Dial Int*. 2021; 41: 139–57.
71. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17088.
72. Stern-Zimmer M, Calderon-Margalit R, Skorecki K, Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1387–96.
73. van Biljon I, Meyers AM. Paediatric chronic kidney disease. *S Afr Med J*. 2015; 105: 316–9.
74. Fathallah-Shaykh SA. Proteinuria and progression of pediatric chronic kidney disease: lessons from recent clinical studies. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 743–51.
75. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al; ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1639–50.
76. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65: 878–88.
77. Cirillo L, Ravaglia F, Errichiello C, Anders HJ, Romagnani P, Becherucci F. Expectations in children with glomerular diseases from SGLT2 inhibitors. *Pediatr Nephrol*. 2022; 7: 2997–3008.
78. Jiang B, Cheng Z, Liu F, Li Q, Fu H, Mao J. Renoprotection with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in children: knowns and unknowns. *Nephrology (Carlton)*. 2022; 27: 126–32.
79. Warady BA, Neu AM, Schaefer F. Optimal care of the infant, child, and adolescent on dialysis: 2014 update. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 128–42.
80. Warady BA, Schaefer F, Bagga A, Cano F, McCulloch M, Yap HK, et al. Prescribing peritoneal dialysis for high-quality care in children. *Perit Dial Int*. 2020; 40: 333–40.
81. Fernandez HE, Foster BJ. Long-term care of the pediatric kidney transplant recipient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17: 296–304.

Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., svetnica
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
e-mail: natasa.marcunvarda@ukc-mb.si

SLIKOVNI IZVLEČEK



PEDIATRIČNI BOLNIK Z AKUTNO LEDVIČNO OKVARO – OSNOVNO IN DODATNO USMERJENO DIAGNOSTICIRANJE

THE PAEDIATRIC PATIENT WITH ACUTE KIDNEY INJURY – BASIC AND TARGETED DIAGNOSTIC WORKUP

Sonja Golob Jančič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Akutna okvara ledvic (*angl.* acute kidney injury, AKI) je opredeljena kot izguba delovanja ledvic, ki povzroči zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije (GFR), zadrževanje sečnine in drugih dušikovih odpadkov ter disregulacijo zunajceličnega volumna in elektrolitov. Pediatrična AKI se predstavlja s široko paleto kliničnih manifestacij – od minimalnega zvišanja vrednosti serumskega kreatinina do anurične odpovedi ledvic. Izhaja iz več vzrokov in se pojavi v različnih kliničnih situacijah.

V prispevku predstavljamo klasifikacijo AKI, klinične in laboratorijske parametre in dodatno diagnostično obravnavo.

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, otroci, diagnosticiranje.*

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is defined as a loss of kidney function resulting in a decline in glomerular filtration rate (GFR), retention of urea and other nitrogenous wastes, and dysregulation of the extracellular volume and electrolytes. Paediatric AKI presents with a wide range of clinical manifestations from minimal elevation of serum creatinine to anuric renal failure. It arises from multiple causes and occurs in a variety of clinical situations.

The article presents the classification of AKI, clinical and laboratory parameters, and additional diagnostic evaluation.

Key words: *acute kidney injury, children, diagnostic workup.*

UVOD

Akutna ledvična okvara (*angl.* acute kidney injury, AKI) je izguba ledvične funkcije, ki povzroči zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije (*angl.* glomerular filtration rate, GFR), zadrževanje sečnine in drugih dušikovih odpadnih produktov ter motnje v uravnavanju zunajceličnega volumna in elektrolitov. Izraz AKI je v veliki meri nadomestil poimenovanje akutna odpoved ledvic (*angl.* acute kidney failure, AKF), saj bolj jasno opredeljuje ledvično okvaro kot soslednje okvar in ne kot enkratno ugotovitev odpovedi ledvične funkcije. Pediatrična AKI se kaže s širokim razponom kliničnih manifestacij – od minimalnega povišanja vrednosti serumskega kreatinina do anurične odpovedi ledvic. Nastane zaradi več vzrokov in se pojavlja v različnih kliničnih okoljih (1).

AKI klinično vrednotimo s porastom vrednosti kreatinina in zmanjšanim izločanjem urina zaradi zmanjšanja GFR (2). Kljub temu je serumska vrednost kreatinina pogosto zapoznel in nenatančen test, saj odraža GFR pri posameznikih v stanju dinamičnega ravnovesja s stabilnim delovanjem ledvic in ne natančne GFR pri bolniku, pri katerem se delovanje ledvic spreminja (1–5). Otrok v zgodnjih fazah hude AKI z izrazito zmanjšano GFR ima lahko relativno normalno ali rahlo povišano vrednost kreatinina, ker ni bilo dovolj časa za njegovo kopičenje (6). Na raven kreatinina v serumu lahko vplivajo tudi drugi, tj. neledvični dejavniki, vključno s starostjo, spolom, mišično maso, prisotnostjo sepse ter prehranjenostjo in stanjem hidracije (1). Kljub tem omejitvam je zvišanje vrednosti serumskega kreatinina še vedno najpogosteje uporabljen laboratorijski izvid za postavitev diagnoze AKI pri otrocih.

KLASIFIKACIJA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Nezmožnost natančnega ocenjevanja ledvične funkcije na osnovi vrednosti serumskega kreatinina in izločanja

urina je bila zlasti problematična za klinične raziskave pri pediatrični AKI, zato so v kliničnih raziskavah uporabljali več kot 35 definicij AKI, od minimalnih sprememb v vrednosti kreatinina do potrebe po dializi. Zaradi pomanjkanja soglasne definicije so primerjave med raziskavami zahtevne, kar se odraža v velikih razlikah v citiranih stopnjah epidemiologije, obolenosti in umrljivosti v pediatrični literaturi AKI (7). Standardizirane in potrjene definicije za pediatrično AKI vključujejo klasifikacijo pRIFLE ali pediatrično lestvico tveganja, poškodbe, odpovedi, izgube in končne ledvične odpovedi (*angl.* Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease) (8) in klasifikacijo organizacije KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes – svetovni izidi glede izboljšanja ledvične bolezni) (9).

Klasifikacija pRIFLE je pediatrična modifikacija klasifikacije RIFLE za odrasle in obsega tri stopnje poškodbe (tveganje, poškodba in odpoved), ki temeljijo na obsegu spremembe ocenjene GFR (npr. spremembe vrednosti serumskega kreatinina) ali izločenega urina in na trajanju popolne odpovedi, ki jo prikazujemo v Tabeli 1 (8).

Razlika med klasifikacijo za odrasle in pediatrično klasifikacijo vključuje drugačen izračun ocenjene GFR, ki temelji na izračunu po Schwartzovi formuli in takojšnjo uvrstitev na stopnjo F pri znižanju ocenjene GFR pod 35 ml/min na 1,73 m², ne da bi bilo potrebno doseči raven kreatinina > 4 mg/dl (353,68 mikromol/l), kot je predvideno pri odraslih (9). Lestvica pRIFLE ima tudi nekaj pomanjkljivosti, za določanje stopnje AKI pa je dovolj podatek o zmanjšani ocenjeni GFR oz. zmanjšanem izločanju urina, ki nista nujno v korelaciji. Težavna je tudi ocena zmanjšane GFR pri otrocih, pri katerih ne vemo, kolikšno GFR so imeli pred nastopom bolezni (10,11).

Klasifikacija KDIGO je nastala na podlagi soglasja strokovnjakov in upošteva komponente meril RIFLE, pRIFLE in mreže AKIN (*angl.* Acute Kidney Injury Network) na osnovi sistematičnega pregleda literature (9,11) in jo prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 1: Klasifikacija pRIFLE. Prirejeno po (8).

Stopnja pRIFLE	Ocenjena GFR	Izločanje urina
R(<i>risk</i>) = tveganje ledvične disfunkcije	zmanjšana za 25 odstotkov	< 0,5 ml/kg na uro za 8 ur
I (<i>injury</i>)= poškodba ledvice	zmanjšana za 50 odstotkov	< 0,5 ml/kg na uro za 16 ur
F (<i>failure</i>)= odpoved delovanja ledvic	zmanjšana za 75 odstotkov ali < 35 ml/min na 1,73 m ²	< 0,3 ml/kg na uro za 24 ur ali anurija za 12 ur
L (<i>loss</i>)= izguba ledvične funkcije	trajna odpoved > 4 tedne	
E (<i>end stage</i>)= končna ledvična odpoved	trajna odpoved > 3 mesece	

Legenda: GFR – glomerulna filtracija (*angl.* glomerular filtration rate).

Tabela 2: Klasifikacija KDIGO akutne ledvične odpovedi. Povzeto po (9).

Stopnja	Vrednost serumskega kreatinina	Izločanje urina
1	povečanje na 1,5- do 1,9-kratno izhodiščno vrednost ALI povečanje za $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l)	$< 0,5$ ml/kg na uro za 6–12 ur
2	povečanje na 2- do 2,9-kratno izhodiščno vrednost	$< 0,5$ ml/kg na uro za ≥ 12 ur
3	več kot 3-kratno izhodiščno povečanje ALI SCr ≥ 4 mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) ALI uvedba nadomestnega ledvičnega zdravljenja ALI oGFR < 35 ml/min na $1,73$ m ² (< 18 let)	$< 0,3$ ml/kg na uro ≥ 24 ur ALI anurija ≥ 12 ur

Legenda: oGFR – ocenjena glomerulna filtracija, SCr – serumska vrednost kreatinina.

Tako definicija kot stopnja vključujeta zvišanje vrednosti serumskega kreatinina za $0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) glede na izhodiščno merilo, ki velja posebej za pediatrično AKI. Pri prej zdravih otrocih z neznan izhodiščno vrednostjo kreatinina te vrednosti v serumu ne poznamo, na splošno pa priporočamo uporabo domnevne izhodiščne vrednosti z ocenjenim klirensom kreatinina 120 ml/min/ $1,73$ m² (12). Alternativni pristop je uporaba objavljenih najnižjih in najvišjih normativnih vrednosti kreatinina v serumu za starost in spol (13,14).

ETIOLOGIJA AKI

Kateri del ledvice je prizadet, je odvisno od mehanizma nastanka ledvične okvare.

Prerenalna ledvična okvara nastane zaradi zmanjšane prekrvljenosti ledvic iz dveh razlogov:

- ob dejanskem zmanjšanju znotrajžilnega volumna, kot so krvavitev, črevesne izgube (gastroenterokolitis), izguba preko kože pri opeklinah ali osmotski diurezi pri diabetični ketoacidozi (15);

- manj učinkovite perfuzije ledvic kot posledice znižanega arterijskega tlaka (zaradi zmanjšane minutnega volumna srca – npr. srčno popuščanje) ali znižanja efektivnega volumna arterijske krvi zaradi zmanjšane znotrajžilnega volumna kljub normalni ali povečani skupni telesni vodi (npr. septični šok, hipoalbuminemija ali ciroza) (15).

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom arterijske krvi je sproščanje vazoaktivnih učinkovin (noradrenalina in angiotenzina II) eden glavnih sistemskih kompenzacijskih mehanizmov, ki vzdržuje prekrvljenost v možganih in srcu z normalizacijo znotrajžilnega volumna in krvnega tlaka, a zmanjša ledvično prekrvljenost in s tem GFR (15).

Obstaja več ledvičnih kompenzacijskih mehanizmov, ki pri bolnikih z zmanjšano ledvično prekrvlenostjo poskušajo vzdrževati GFR. Najbolj učinkovit je povečana ledvična tvorba vazodilatacijskih prostaglandinov. Nesteroidna protivnetna zdravila (*angl.* non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) zavirajo omenjeni odziv in zato lahko povzročijo AKI tudi ob ustreznem odmerjanju (16,17). Tveganje AKI je večje, če ta zdravila uporabljamo pri

Tabela 3: Etiologija akutne ledvične okvare (12).

Mehanizem	Etiologija
prerenalni vzroki	
zmanjšan znotrajžilni volumen	dehidracija, krvavitev, diuretiki, opekline, šok, nefrotski sindrom
zmanjšano delovanje srca	srčno popuščanje, aritmije
periferna vazodilatacija	sepsa, anafilaksija, antihipertenzivna zdravila
ledvična vazokonstrikcija	sepsa, nesteroidna protivnetna zdravila, zaviralci angiotenzinske konvertaze
intrinzični vzroki	
tubulna okvara (akutna tubulna nekroza)	dolgotrajna ishemija, nefrotoksini, hipotenzija, sepsa
ledvične žilne bolezni	hemolitično-uremični sindrom, vaskulitisi, tromboze
intersticijske bolezni	intersticijski nefritis, okužbe, maligne infiltracije
glomerulonefritisi	pookužbeni postinfekcijski glomerulonefritis, hitro napredujoči glomerulonefritis, Henoch-Schönleinova purpura
okužbe	pielonefritis, zoonoze

hipoperfuziji ledvic. Dva pogosta pediatrična scenarija, v katerih se to zgodi, sta uporaba indometacina za zaprtje odprtega arterioznega voda (*lat. ductus arteriosus*) pri novorojenčkih in uporaba ibuprofena pri febrilnih otrocih s hipovolemijo zaradi gastroenteritisa (18).

Drug mehanizem vključuje ledvični angiotenzin II, ki zoži tako aferentno arteriolo kot eferentno arteriolo. Učinek je večji v eferentni arterioli, kar vodi do povečanega hidrostatskega tlaka v glomerulu in vzdrževanja GFR. Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (*angl. angiotensin-converting enzyme, ACE*) ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ta kompenzacijski mehanizem blokira (19).

Gladkomišična avtoregulacija se nanaša na edinstveno sposobnost aferentnih arteriol za vazodilatacijo kot odziv na zmanjšanje lateralnega raztezanja, ki ga povzroči zmanjšanje prekrvitve. Zaviralci kalcinevrina, kot sta ciklosporin in takrolimus, ki ju običajno uporabljajo za imunosupresijo po presaditvi ledvic, lahko ta gladkomišični odziv motijo (20).

Intrinzična AKI – najpogostejši vzrok intrinzične AKI je dolgotrajna hipoperfuzija ledvic. V okoljih intenzivne nege je intrinzična AKI kljub temu pogosto posledica več različnih mehanizmov s hkratnimi ishemičnimi, nefrotoksičnimi in septičnimi dejavniki, ki lahko poslabšajo resnost ledvične okvare (Tabela 3) (12).

Intrinzično AKI lahko nadalje razvrstimo v motnje, ki prizadenejo ledvično žilje, glomerule, tubule in intersticij.

Žilna bolezen – Pediatrični ledvični vaskularni vzroki za intrinzično AKI vključujejo trombozo ledvične žile (arterijsko in vensko), tipični in atipični hemolitično-uremični sindrom, trombotične mikroangiopatije in vaskulitise (12).

Glomerularna bolezen – Glavni pediatrični glomerularni vzrok AKI je akutni glomerulonefritis, ki je najpogosteje poststreptokokni in je pomembna etiologija v državah v razvoju (12).

Tubulna in intersticijska bolezen — Podaljšana prerrenalna AKI z zmanjšanjem ledvične prekrvljenosti in tubulni nefrotoksini so pomembni vzroki intrinzične AKI (12,21).

Vzroki tubulne in intersticijske bolezni pri otrocih vključujejo okužbe in neželene reakcije na zdravila (22). Pogosta zdravila, povezana s tubulointersticijsko boleznijo, vključujejo NSAID, aminoglikozide, amfotericin B, zaviralce kalcinevrina in cisplatin (23). Intrinzično AKI lahko povzroči tudi sproščanje endogenih nefrotoksinov, kot sta mioglobinurija zaradi rhabdomiolize in hemoglobinurija zaradi intravaskularne hemolize (24,25).

Postrenalna AKI — Postrenalna AKI je posledica obojestranske zapore sečil ali zapore votlega sistema solitarne ledvice. Vzroki postrenalne AKI vključujejo ledvične kamne, strdke, nevrogeni mehur in zdravila, ki povzročajo zastajanje urina. Otroci s kronično ledvično boleznijo zaradi prirojenih obstruktivnih uropatij, ki niso kirurško popravljene, ostajajo izpostavljeni znatnemu tveganju AKI zaradi ishemičnih, septičnih in nefrotoksičnih dogodkov (26).

KLINIČNI SIMPTOMI IN ZNAKI AKI

Pri večini otrok se AKI kaže z znaki in simptomi, ki so neposredno posledica sprememb v delovanju ledvic. Ti vključujejo edem (zaradi napredujočega kopičenja tekočine), zmanjšano ali ustavljeno izločanje urina, makroskopsko in mikroskopsko hematurijo in/ali hipertenzijo. Pri teh bolnikih pogosto opazimo znan etiološki dejavnik, zaradi katerega je otrok nagnjen k AKI, kot je šok ali srčno popuščanje ali predhodna streptokokna okužba pri bolnikih s poststreptokoknim glomerulonefritisom (2).

Z laboratorijskim spremljanjem ogroženih bolnikov odkrijemo spremembe v delovanju ledvic, kot so zvišanje vrednosti serumskega kreatinina in/ali sečnine ali nenormalne analize urina. Stalno spremljanje otrok po srčni operaciji, otrok, ki se zdravijo zaradi malignih bolezni ali prejemajo potencialno nefrotoksična sredstva, pogosto odkrije zvišanje vrednosti serumskega kreatinina (23). AKI, ugotovljena z laboratorijskim testiranjem, je pogosta pri kritično bolnih z večorgansko odpovedjo ali disfunkcijo (8,27). Manj pogosto bolnike odkrijemo naključno zaradi nepričakovanih laboratorijskih izvidov zvišanega serumskega kreatinina ali sečnine ali nenormalne analize urina in brez kliničnih znakov ali simptomov, lahko v sklopu predoperativnih priprav ali sistematskega testiranja (7).

LABORATORIJSKI ZNAKI

Razen povišane vrednosti kreatinina in sečnine so pri akutni okvari ledvice prisotne tudi druge spremembe v laboratorijskih izvidih.

Hiperkalemija – K hiperkalemiji pri bolnikih z AKI lahko prispeva več dejavnikov. Ti vključujejo zmanjšano hitrost GFR, zmanjšano tubulno izločanje kalija, razgradnjo tkiva s sproščanjem znotrajceličnega kalija in presnovno acidozo, ki povzroči medcelično gibanje kalija (vsako znižanje arterijskega pH za 0,1 enote zviša vrednost serumskega kalija za 0,3 mEq/l) (28). Hiperkalemija je najbolj izrazita pri bolnikih s pomembnim razpadom tkiva (rhabdomioliza,

hemoliza in sindrom tumorske lize). Simptomi so nespecifični in lahko vključujejo slabo počutje, slabost in mišično oslabelelost. Pri bolnikih s pomembno hiperkalemijo se pojavijo spremembe elektrokardiograma (EKG). Ti vključujejo (v zaporedju glede na resnost hiperkalemije) visoke koničaste valove T, podaljšan interval PR, sploščene valove P, razširjen kompleks QRS, ventrikularno tahikardijo in fibrilacijo (29).

Spremembe v koncentraciji natrija

Hiponatremija je pri AKI pogosta elektrolitska motnja in je posledica redčenja zaradi zastajanja tekočine in/ali dajanja hipotoničnih tekočin. Manj pogosti vzroki hiponatremije vključujejo pomanjkanje natrija (hiponatremična dehidracija), hiperglikemijo (serumska koncentracija natrija se zmanjša za 1,6 mmol/l za vsakih 5,6 mmol/l povečanja serumske glukoze nad 5,6 mmol/l) in psevdohiponatremijo pri povišanih vrednostih proteinov ali lipidov v krvi (21). Hipernatremija je manj pogosta pri otrocih z AKI. Običajno je posledica hipernatremične dehidracije, ki povzroči prerrenalno AKI, čezmernega dajanja natrija (npr. čezmernega dajanja natrijevega bikarbonata) in/ali nezmožnosti izločanja obremenitve z natrijem.

Metabolna acidoza z veliko anionsko vrzeljo je pogosta in je sekundarna zaradi oslabiljenega izločanja vodikovih (H⁺) ionov skozi ledvice ter reabsorpcije in regeneracije bikarbonata. Acidoza je najhujša pri kritično bolnih otrocih s šokom, sepsom ali oslabiljeno kompenzacijo dihanja (2).

Hipokalcemija se pogosto pojavi pri AKI in je posledica povečanega serumskega fosfata in oslabiljene ledvične pretvorbe vitamina D v aktivno obliko. Hipokalcemija je najbolj izrazita pri bolnikih z rbdomiolizo. Metabolna acidoza poveča delež ioniziranega kalcija (aktivna oblika), zato je pomembno, da se zdravnik zaveda, da lahko hitra korekcija presnovne acidoze z bikarbonatnim zdravljenjem zmanjša koncentracijo ioniziranega kalcija in povzroči simptome hipokalcemije (npr. tetanija, epileptični napadi in srčne aritmije) (21).

Hiperfosfatemija pri AKI je predvsem posledica okvarjenega izločanja skozi ledvice in lahko prispeva k hipokalcemiji. Hiperfosfatemija je najbolj izrazita pri bolnikih s pomembno razgradnjo tkiva (npr. sindrom tumorske lize ali rbdomioliza) (2).

NOVEJŠI BIOMARKERJI

Cistatin C je povsod prisoten protein, ki ga proizvajajo vse celice z jedrom z enakomerno hitrostjo. Ledvice ga prosto filtrirajo s popolno reabsorpcijo in katabolizmom

v proksimalnem tubulu ter brez pomembnega izločanja z urinom (30). Tako na raven cistatina C v serumu veliko manj vplivajo neledvični dejavniki, ki otežujejo meritve kreatinina, kot so spol, starost, telesna velikost in sestava, mišična masa in prehranjenost. V več raziskavah in sistematičnih pregledih literature ugotavljajo uporabnost meritev cistatina C za zgodnje diagnosticiranje in napoved izida AKI pri odraslih in pri otrocih (31–33). Vendar pa meritve serumskega cistatina C niso na voljo vsepovsod, preiskava pa je tudi dražja od serumskega kreatinina. Raven cistatina C v serumu se lahko spremeni zaradi disfunkcije ščitnice, dajanja kortikosteroidov, vnetnih bolezni in pri stanjih velikega celičnega preobrata (30).

Nevtrofilni z gelatinazo povezan protein (*angl.* neutrophil gelatinase associated protein, NGAL), molekula ledvične okvare (*angl.* kidney injury molecule, KIM1), in raziskave mikroRNK izražanja ob različnih tipih AKI napovedujejo prihodnost različne klasifikacije ledvične okvare glede na vzrok nastanka. Slednje v klinični praksi še niso uporabljane in so del drugega prispevka v zborniku (1).

DODATNO DIAGNOSTICIRANJE IN ISKANJE VZROKA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Ko postavimo diagnozo AKI ali sum nanjo, je nadaljnja ocena osredotočena na odkrivanje osnovnega vzroka. Sestvljena je iz dobre anamneze, telesnega pregleda in laboratorijskih preiskav. Pogosto opravimo še ultrazvočno preiskavo ledvic, le redko pa je potrebna njihova biopsija.

Anamneza – Začetna anamneza je usmerjena v odkrivanje očitnega dejavnika tveganja ali vzroka AKI. Usmerjeno povprašamo pa anamnestičnih podatkih, ki jih prikazujemo v Tabeli 4.

Kratkotrajno bruhanje, driska ali zmanjšan peroralni vnos, povezan z zmanjšanim izločanjem urina, kaže na prerrenalno AKI. Krvava driska v anamnezi 3–7 dni pred nastopom oligurije nakazuje hemolitično-uremični sindrom. Anamneza faringitisa ali impetiga nekaj tednov pred pojavom velike hematurije ali edema kaže na poststreptokokni glomerulonefritis. Anamneza stika z mišjimi iztrebki ali pitje nepitne vode lahko izda okužbo z virusi mišje mrzlice ali leptospiro. Pri hospitaliziranih bolnikih so nefrotoksična zdravila ali obdobja hipotenzije povezana z intrinzično AKI. Pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi ali vaskulitisi se lahko pojavijo druge sistemske težave (npr. povišana telesna temperatura, težave s sklepi in izpuščaji), kot je vaskulitis imunoglobulina A (Henoch-Schönleinova purpura) ali sistemski eritematozni lupus

(SLE). Posebej pomemben je skrben pregled vseh zaužitih zdravil, tudi če gre za drug očiten vzrok AKI (34).

Tabela 4: Znaki in simptomi, ki so dejavnik tveganja AKI. Povzeto po (1).

Anamneza izgube tekočin
driska, bruhanje opekline kirurški poseg šok
Izpostavljenost nefrotoksičnim sredstvom
nesteroidna protivnetna zdravila aminoglikozidi kontrastna sredstva
dejavniki, povezani z boleznimi glomerulov
streptokokna okužba: poststreptokokni glomerulonefritis krvava driska: hemolitično-uremični sindrom simptomi sklepov, izpuščaj ali purpura: Henoch-Schönleinova purpura
znaki zapore
popolna anurija šibek curek urina
znaki in simptomi, ki postavijo sum na sistemsko okužbo ali okužbo ledvic
povišana telesna temperatura spremembe mikcije, dizurija izpostavljenost mišjim izločkom ali pitje nečiste vode

Klinični pregled — Klinični pregled mora vključevati merjenje krvnega tlaka, oceno edemov in nedavnega povečanja telesne teže ter znakov sistemske bolezni, kot je izpuščaj ali bolezen sklepov. Znaki pomanjkanja volumna, npr. suhe sluznice, tahikardija, zmanjšan turgor kože, ortostatski padci krvnega tlaka in zmanjšana periferna perfuzija, kažejo na etiološko prerenalno AKI. Edemi so lahko prisotni pri otrocih z nefrotskim sindromom ali glomerulonefritisom, slednji imajo pogosto tudi hipertenzijo. Izpuščaj v obliki purpure kaže na AKI zaradi nefritisa ob Henoch-Schönleinovi purpuri, intersticijskega nefritisa in akutnega pojava SLE. Povečane otipljive ledvice so lahko znak tromboze ledvične vene, povečan mehur pa lahko nakazuje zaporo sečnice (34).

Analiza urina — Analiza urina je pogosto v pomoč pri določanju osnovnega vzroka AKI. V urinskem izvidu cilindri in odlitki epitelnih celic zelo kažejo na intrinzično AKI ali akutno tubulno nekrozo (ATN). Hkratni izvid dismorfnih rdečih krvničk in močne proteinurije nakazuje aktiven »nefritični« urinski sediment, ki je pogosto povezan z glomerulonefritisom. Piurija, cilindri ali voskasti odlitki nakazujejo tubulno ali intersticijsko bolezen ali okužbo

sečil. Hemoglobinurijo ob odsotnosti rdečih krvnih celic v usedlini opazimo pri bolnikih s hemolizo ali rabdomiolizo. Analiza urina pri otrocih s prerenalno AKI je običajno normalna, opažamo lahko le visoko specifično težo urina in ketone v urinu ob stradanju (2).

Frakcijsko izločanje natrija — Frakcijsko izločanje natrija (*angl.* fraction excretion, FENa) je pogosto uporabljen laboratorijski test za razlikovanje med prerenalno AKI in intrinzično boleznijo zaradi ATN.

FENa izračunamo iz izmerjenih koncentracij natrija v urinu (UNa) in kreatinina (UCr) ter natrija (SNa) in kreatinina v plazmi (SCr):

$$FENa(\%) = \frac{UNa * SCr}{SNa * UCr} * 100$$

Enačba 1: Frakcijsko izločanje natrija; FENa – frakcijsko izločanje natrija, UNa – natrij v urinu, UCr – kreatinin v urinu, SNa – natrij v serumu, SCr – kreatinin v serumu.

FENa je neposredno merjenje uravnavanja natrija v ledvicah, ki je podobno pri otrocih in pri odraslih, zato so vrednosti FENa pri otrocih, ki razlikujejo prerenalno AKI od ATN, enake kot pri odraslih. FENa < 1 % kaže na prerenalno AKI, pri kateri reabsorpcija skoraj vsega filtriranega natrija predstavlja ustrezen odziv na zmanjšano perfuzijo, FENa > 2 % nakazuje intrinzično okvaro ledvice, FENa 1–2 pa ni diagnostična.

Pri novorojenčkih, zlasti pri nedonošenčkih, je reabsorpcija natrija zmanjšana, zato so mejne vrednosti FENa, ki razlikujejo med prerenalno AKI in ATN pri novorojenčkih, višje. Pri donošenih dojenčkih je vrednost FENa običajno < 2 % pri prerenalni AKI in običajno višja od 2,5 % pri ATN. Pri nedonošenčkih mejne vrednosti FENa naraščajo z zmanjševanjem nosečnosti starosti, čeprav ni jasno, kako koristna je pri razlikovanju med prerenalno boleznijo in ATN. Omejitev pri uporabi FENa vključujejo:

- predhodno dajanje tekočine,
- zdravljenje z diuretiki,
- AKI zaradi kontrastne nefropatije ali pigmentne nefropatije (35).

Za razlikovanje med prerenalno boleznijo in intrinzično ledvično okvaro obstajajo tudi drugi testi.

Razmerje med sečnino v serumu (urea) in kreatininom je izrazito povišano (> 20) pri bolnikih s prerenalno AKI, medtem ko pri bolnikih z intrinzično okvaro ostaja v normalnem območju 10–15. Razlika je posledica vnetne reabsorpcije sečnine po proksimalnem tubulu, ki je

neprepusten za kreatinin. Uporabnost tega testa pa je omejena, ker povišano sečnino opažamo pri bolnikih s povečano proizvodnjo sečnine zaradi dajanja steroidov ali popolne parenteralne prehrane, razgradnje tkiva (katabolizem) ali krvavitve iz prebavil (36).

Izračun frakcijskega izločanja sečnine (FEUrea) je bilo predlagano kot natančnejša determinanta prerrenalne AKI, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo diuretike. Bolniki s prerrenalno AKI imajo na splošno vrednost FEUrea < 35 %, medtem ko imajo bolniki z intrinzično okvaro ledvic FEUrea > 50 % (36).

$$FeUrea(\%) = \frac{UUrea * SCr}{SUrea * UCr} * 100$$

Enačba 2: Frakcijsko izločanje sečnine; FEUrea – frakcijsko izločanje sečnine, Uurea – sečnina v urinu, UCr – kreatinin v urinu, SUrea – urea v serumu, SCr – kreatinin v serumu.

Dodatno laboratorijsko diagnosticiranje

Laboratorijske preiskave so lahko v pomoč tudi pri določitvi vzroka AKI. Kompleten hemogram prikaže hemolitično anemijo in če je povezana s trombocitopenijo, je diagnostična za hemolitično-uremični sindrom. Huda hemoliza, bodisi povzročena z zdravili ali kot posledica hemoglobinopatij, lahko povzroči tudi akutno tubulno nekrozo zaradi masivne hemoglobinurije. V nekaterih primerih intersticijskega nefritisa sta lahko prisotni eozinofilija in/ali eozinofilurija. Preiskave komplementa, vključno s C3, C4, CH50 in AH50, v primeru nizkih vrednosti komplementa kažejo na poststreptokokni glomerulonefritis, imunski nefritis ali nefritis, povezan s subakutnim bakterijskim endokarditisom. Prisotnost protistreptokoknih protiteles, ki jih testiramo z antistreptolizinskim titrom, je diagnostično merilo poststreptokoknega glomerulonefritisa. Serologija za zoonoze, kot so hantavirusi ali leptospira, lahko odkrije okužbo, ki povzroči intrinzično AKI. Povišane ravni aminoglikozidov v serumu so povezane z intrinzično okvaro tubulne funkcije. AKI je lahko posledica izrazito povišanih ravni sečne kisline, ki se lahko pojavijo pri otrocih s sindromom tumorske lize kot posledica kemoterapevtskega zdravljenja otroške levkemije ali limfoma (2).

Slikovno diagnosticiranje

O ultrazvočni preiskavi ledvic moramo razmisliti pri vseh otrocih z AKI nejasne etiologije. Lahko dokumentira prisotnost ene ali dveh ledvic, določi velikost ledvice

in pregleda ledvični parenhim. Zelo koristna je tudi pri diagnosticiranju zapore sečil ali – s pomočjo ultrazvočne dopplerske preiskave – okluzije glavnih ledvičnih žil. Poleg tega je lahko koristna pri razlikovanju med AKI in kronično ledvično boleznijo (KLB). Običajno so ledvice pri AKI normalne velikosti ali povečane (zaradi vnetja ali edema) s povečano ehogenostjo, medtem ko so ledvice pri KLB pogosto majhne in skrčene. Ugotavljamo lahko tudi njihove prirojene anomalije in cistične spremembe (2).

Biopsija ledvice

Biopsija ledvice je pri AKI redko indicirana, a moramo o njej razmisliti tedaj, ko z neinvazivnim vrednotenjem ne moremo postaviti diagnoze. Pri pediatrični AKI je najpogosteje indicirana za pomoč pri usmerjanju zdravljenja pri bolnikih s sumom na akutni glomerulonefritis (za prepoznavanje srpastih oblik ali specifičnih vaskulitisov), sumom na intersticijski nefritis ali sumom na lupusni nefritis. Indikacije za ledvično biopsijo se v različnih nefroloških ustanovah nekoliko razlikujejo. Trije osnovni vzroki so i) nejasna etiologija ledvične bolezni, ii) ocena napovedi izida ledvične bolezni ter iii) pomoč pri izbiri in spremljanju učinka zdravljenja. Glavne indikacije so nefrotski sindrom, akutni nefritični sindrom, kronični nefritični sindrom, hitro napredujoči glomerulonefritis, sum na sistemsko bolezen, nepojasnjena akutna ledvična odpoved (ob tem ultrazvočno normalni ledvici) ali nejasna diagnoza, kot je sum na akutni intersticijski nefritis po zdravljenju. Za izvedbo ledvične biopsije potrebujemo kardiocirkulatorno stabilnega bolnika z normalnimi vrednostmi hemoglobina in normalnimi testi koagulacije (37).

NOVA SPOZNANJA O AKI

Čeprav se definicije AKI opirajo na vrednosti kreatinina in hitrost GFR, z novimi raziskavami bioloških označevalcev (biomarkerjev) ugotavljajo, da je načinov poškodbe ledvice veliko več. Te ugotovitve podpirajo tudi naše razumevanje, da različne etiologije AKI izzovejo različne odzive na molekularni, celični in funkcionalni ravni. V številnih osnovnih in translacijskih raziskavah so dosledno prepoznali in opredelili različne genomske, proteomske, metabolomske, strukturne, funkcionalne in popravljalne odzive na vsakega od teh dražljajev. Čeprav je vrednost serumskega kreatinina lahko povišana pri različnih ledvičnih boleznih, molekularni in celični odzivi, ki spremljajo različne dražljaje – tudi dražljaje, kot sta pomanjkanje volumna in ishemija –, ki so v preteklosti veljali za del istega spektra bolezni – ne kažejo, da so te

bolezni kontinuum ali da odražajo eno skupno končno pot. V tem kontekstu je opredelitev tubulne poškodbe zgolj z uporabo funkcionalnega kazalnika kreatinina zavajajoča pretirana poenostavitev bolezni (1).

ZAKLJUČEK

Akutna ledvična okvara pri otrocih ima pester nabor etiologije in malo kliničnih znakov, kar od klinika zahteva skrbno spremljanje laboratorijskih izvidov in balance tekočin pri ogroženih otrocih ter dobro in skrbno anamnezo s kliničnim pregledom in z dodatnimi laboratorijskimi preiskavami za potrditev vzroka ledvične okvare, ki ji sledi načrt za usmerjeno zdravljenje.

LITERATURA

- Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, Callahan M, Kiryluk K, D'Agati VD, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15: 599–612.
- Roy J-P, Devarajan P. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2020; 87: 600–7.
- Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, Parikh CR, Kashani K, Okusa MD, et al. AKI!Now initiative: recommendations for awareness, recognition, and management of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15: 1838–47.
- Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32: 354–9.
- Devarajan P. The current state of the art in acute kidney injury. *Front Pediatr.* 2020; 8: 70.
- Kaddourah A, Basu RK, Goldstein SL, Sutherland SM; Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology (AWARE) Investigators. Oliguria and acute kidney injury in critically ill children: implications for diagnosis and outcomes. *Pediatr Crit Care.* 2019; 20: 332–9.
- Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 554–61.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007; 71: 1028–35.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120: c179–84.
- Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 948–54.
- Slater MB, Anand V, Uleryk EM, Parshuram CS. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity. *Kidney Int.* 2012; 81: 791–8.
- Ciccio E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2017; 10: 77–84.
- Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of renal function during childhood. *Pediatr Rev.* 1996; 17: 175–80.
- Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem.* 2012; 58: 854–68.
- Marzuillo P, Baldascino M, Guarino S, Perrotta S, Miraqlia Del Giudice E, Nunziata F. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: prevalence and risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1627–35.
- Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Năilescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr.* 2013; 162: 1153–9, 1159. e1.
- Su L, Li Y, Xu R, Luo F, Gao Q, Chen R, et al. Association of ibuprofen prescription with acute kidney injury among hospitalized children in China. *JAMA Netw Open.* 2021; 4: e210775.
- Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME, Molini A, Thorel C, Torrents M, et al. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 1873–8.
- Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens.* 2014; 28: 74–9.
- McDaniel BL, Bentley ML. The role of medications and their management in acute kidney injury. *Integr Pharm Res Pract.* 2015; 4: 21–9.
- Custer JW, Rau RE, eds. *The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers.* Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2009.
- Howell M, Sebire NJ, Marks SD, Tullus K. Biopsy-proven paediatric tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 1625–30.
- Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 2159–73.
- Elsayed EF, Reilly RF. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 7–18.
- Kuok CI, Chan WKY. Acute kidney injury in pediatric non-traumatic rhabdomyolysis. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 3251–7.
- Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009; 76: 528–33.
- Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010; 38: 933–9.
- Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine.* 1986; 65: 163–72.
- Glober N, Burns BD, Tainter CR. Rapid electrocardiogram evolution in a dialysis patient. *J Emerg Med.* 2016; 50: 497–500.
- Benoit SW, Ciccio EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020; 20: 1019–26.
- Gharaibeh KA, Hamadah AM, El-Zoghby ZM, Lieske JC, Larson TS, Leung N. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int Rep.* 2018; 3: 337–42.
- Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. 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.* 2017; 18: 120.
- Volpon LC, Sugo EK, Carlotti APCP. Diagnostic and prognostic value of serum cystatin C in critically ill children with acute kidney injury. *Pediatr Crit Care.* 2015; 16: e125–31.
- Ruas AFL, Lébeis GM, de Castro NB, Palmeira VA, Costa LB, Lanza K, et al. Acute kidney injury in pediatrics: an overview focusing on pathophysiology. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37: 2037–52.
- Seethapathy H, Fenves AZ. Fractional excretion of sodium (FENa). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17: 777–8.
- Fahimi D, Mohajeri S, Hajizadeh N, Madani A, Esfahani ST, Ataei N, et al. Comparison between fractional excretions of urea and sodium in children with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2409–12.
- Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš A, et al., eds. *Bolezni ledvic.* Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; 2014. p. 89–94.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor







Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: sonja.golobjancic@ukc-mb.si

SLIKOVNI IZVLEČEK

PEDIATRIČNI BOLNIK Z AKUTNO LEDVIČNO OKVARO - OSNOVNO IN DODATNO USMERJENO DIAGNOSTICIRANJE

 <p>Klasifikacija akutne ledvične okvare:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pRIFLE ✓ Klasifikacija KDIGO 	 <p>Laboratorijski znaki</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kreatinin ✓ Sečnina ✓ Elektroliti ✓ Acidobazni status
 <p>Etiologija akutne ledvične okvare</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prerenalna ✓ Intrinzična ✓ Postrenalna 	 <p>Novejši biomarkerji</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cistatin C ✓ NGAL ✓ KIM-1 ✓ mikroRNA
 <p>Klinični simptomi in znaki akutne ledvične okvare</p>	 <p>Dodatna diagnostika in iskanje vzroka za akutno ledvično okvaro</p>

ZDRAVLJENJE OTROKA Z AKUTNO OKVARO LEDVIC

TREATMENT OF A CHILD WITH ACUTE KIDNEY INJURY

Martina Filipič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Pogostost akutne ledvične okvare pri otrocih se povečuje, predvsem pri kritično bolnih hospitaliziranih otrocih. Obravnava otroka je usmerjena predvsem v zgodnjo prepoznavo tveganja nastajajoče akutne ledvične okvare ter v njeno preprečevanje in odpravo vzroka. Ob slabšanju ledvične funkcije skrbimo tudi za vzdrževanje ustreznega tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja, zdravimo povišan krvni tlak, upoštevamo posebne prehranske potrebe otroka in po potrebi prilagajamo odmerke zdravil. Če s konzervativnimi metodami nismo uspešni ali okvara ledvic napreduje, je pomembna pravočasna odločitev za nadomestno ledvično zdravljenje.

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, otrok, zdravljenje, konzervativne metode zdravljenja.*

ABSTRACT

The incidence of acute kidney injury in children is increasing, especially in critically ill hospitalised children. The treatment of the child is primarily directed towards early identification of the risk of developing acute kidney injury and its prevention and elimination of the cause. When kidney function deteriorates, maintenance of an adequate fluid, electrolyte and acid-base balance, treatment of high blood pressure, consideration of the child's special nutritional needs and adjustment of the doses of other medications, if necessary, are required. When conservative methods are unsuccessful or the kidney damage progresses, a timely decision for renal replacement therapy is important.

Key words: *acute kidney injury, child, treatment, conservative treatment methods.*

UVOD

Za akutno ledvično okvaro je značilno hitro zmanjševanje ledvičnega delovanja, ki se kaže s povečevanjem serumske koncentracije sečnine in kreatinina ter z nezmožnostjo zagotavljanja ustreznega tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja (1). Pojavnost (incidenca) akutne okvare ledvic pri otrocih se povečuje, etiologija je različna, poleg otrok s primarno ledvično boleznijo pa so ogroženi predvsem nedonošenčki, kritično bolni novorojenčki in otroci v intenzivnih enotah (2,3). Dodatno nagnjenje k nastanku lahko prispevajo tudi genetski dejavniki. Akutno ledvično okvaro razdelimo na prerrenalno, intrinzično renalno (vključno z žilnimi vzroki, npr. trombozo ledvične vene) in postrenalno oz. obstruktivno uropatijo. Razumevanje patofiziologije na celični, biokemijski in molekularni ravni je pomembno za preprečevanje in zgodnje diagnosticiranje akutne ledvične okvare, hkrati pa tarča razvoja novih metod zdravljenja (4).

PREVENTIVA IN ZDRAVLJENJE AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

V raziskavah, ki poročajo o tveganju umrljivosti zaradi akutne ledvične okvare, se večinoma osredotočajo na kritično bolne otroke, ki potrebujejo nadomestno ledvično zdravljenje in pri katerih je očitno prišlo do hude ledvične okvare. Vendar v nedavnih raziskavah ugotavljajo, da je celo zmerno zvišanje serumskega kreatinina dejavnik tveganja umrljivosti pri odraslih in pediatričnih bolnikih (4). Ker je serumski kreatinin lahko neobčutljiv označevalec zgodnje akutne ledvične okvare, zanašanje na povišano vrednost serumskega kreatinina ovira zgodnje prepoznavanje ledvične ogroženosti. Uporaba specifičnih bioloških kazalnikov, ki zaznajo akutno ledvično okvaro prej kot povišanje koncentracije serumskega kreatinina, bi hkrati s prepoznavo bolnika s stanjem, ki nosi večje tveganje za razvoj akutne ledvične okvare, omogočala pristop, ki temelji na intenzivnih ukrepih preprečevanja nastanka in zgodnjemu zdravljenju z željo zmanjšati umrljivost in dolgoročne zaplete akutne ledvične okvare (5,6).

Splošni ukrepi za preprečevanje akutne ledvične okvare vključujejo:

- normalizacijo hipoperfuzije ledvic, kar pomeni popravilo morebitne hipovolemije, nato pa vzdrževanje ustreznega volumskega statusa ter hemodinamske stabilnosti in popravilo hipotenzije, lahko z inotropno podporo;

- zamenjavo in prilagoditev uporabe nefrotoksičnih zdravil;
- prepoznavo bolnikov in stanj, ki so bolj ogrožujoča za nastanek akutne ledvične okvare, kot so otroci s sepsa, septičnim šokom, po poškodbah, ob opeklinah, po srčno-žilnem kirurškem posegu, ob sistemskem zdravljenju malignomov, otroci z obstoječo kronično ledvično boleznijo, nedonošenčki in kritično bolni novorojenčki (5,7).

Osnovna načela zdravljenja akutne ledvične okvare so pravzaprav nadaljevanje ukrepov preprečevanja in s tem poglobljanja akutne ledvične okvare. Temeljijo na zagotavljanju ustreznega prehranskega in volumskega statusa. Prepoznavna specifične etiologije akutne ledvične okvare omogoča ciljano vzročno zdravljenje in odpravo vzroka. Ostali ukrepi so namenjeni simptomatskemu zdravljenju zapletov, tj. elektrolitskih in kislinsko-bazičnih motenj, povišanega krvnega tlaka in hipervolemije. Nadomestno ledvično zdravljenje je nadaljevanje konzervativnega zdravljenja, ko to ne zadostuje.

VZDRŽEVANJE TEKOČINSKEGA RAVNOVESJA

Cilj zdravljenja je vzdrževanje euvolemičnega tekočinskega stanja. Otroka ocenimo na podlagi vzroka akutne ledvične okvare in pridruženih bolezni, preverimo ukrepe dosedanjega zdravljenja, zlasti količino tekočin, ki jih je že prejel. Spremljamo klinično stanje otroka, parametre osnovnih življenjskih funkcij, tekočinsko bilanco in telesno težo ter po potrebi uvedemo invazivno hemodinamsko monitoriranje. Ko nadomestimo morebitni primanjkljaj tekočin, je nujno, da se izogibamo prevelikemu vnosu tekočin. Intrinzične akutne ledvične okvare ne zdravimo s hiperhidracijo (5,7,8).

Hipovolemija

Ob znakih zmanjšanja znotrajžilnega volumna (tahikardija, podaljšan kapilarni povratek, hipotenzija idr.) naj otrok prejme intravenski bolus fiziološke raztopine v odmerku 10–20 ml/kg telesne teže (TT) do dvakrat zapored. S hitro popravilo znotrajžilnega volumna poskušamo preprečiti napredovanje prerrenalne akutne ledvične okvare v intrinzično. Popravimo dehidracijo. Če se ob tem diureza ne vzpostavi, v klinični praksi ob vzpostavitvi primerne znotrajžilnega volumna pogosto uporabimo še diuretik (furosemid 0,5–1 mg/kg TT na 6–24 ur ali nadaljevanje v kontinuirani infuziji

0,1–1 mg/kg TT/h) v smislu spodbujanja diureze, kar bi olajšalo vodenje tekočinske bilance. Ni pa dokazov, da bi uporaba furosevida spremenila potek ledvične okvare in zmanjšala potrebo po zdravljenju z dializo (9). Organizacija KDIGO uporabe diuretika ne priporoča, razen zaradi volumske preobremenitve (9,10).

Euvolemija

Ko pri bolniku dosežemo ali ocenimo euvolemično stanje, omejimo vnos tekočin na 300–500 ml/m²/dan, čemur prištejemo še količino izločenega seča in morebitne druge izgube, npr. preko prebavil. Pri otroku s povišano telesno temperaturo je osnovna potreba po tekočinah višja, pri mehansko predihavanem pa manjša (5).

Hipervolemija

Hipervolemija je dodaten dejavnik tveganja za manj ugoden potek in izid bolezni. Znaki volumske preobremenitve so povišan krvni tlak, edemi, pljučni edem in srčno popuščanje. Ob omejitvi tekočin je konzervativno zdravljenje usmerjeno v spodbujanje diureze, zato priporočamo poskus s furosemidom v visokem odmerku (1–5 mg/kg TT) in oceno učinka do 2 uri po odmerku. Ob uspehu in izboljšanju diureze nato uporabimo kontinuirano infuzijo (od 0,1 do 0,3–1 mg/kg/h), za katero je manjša verjetnost ototoksičnosti in nefrotoksičnosti. Poleg tekočinske bilance pri otroku spremljamo tudi delež tekočinskega presežka. Če presega 10–15 % TT ob sprejemu in s konzervativnimi metodami zdravljenja nismo učinkoviti, razmišljamo o nadomestnem ledvičnem zdravljenju (1,5,7).

VZDRŽEVANJE ELEKTROLITSKEGA IN KISLINSKO-BAZIČNEGA RAVNOVESJA

Hiperkalemija

Hiperkalemija je najpogostejši zaplet v ravnovesju elektrolitov ob akutni ledvični okvari, hkrati pa tudi najbolj ogrožujoč. Blaga do zmerna hiperkalemija (do 6 mmol/l) ponavadi ne povzroča simptomov, višje vrednosti pa povzročajo parestezije, mišično slabost, zmedenost in motnje srčnega ritma. Nujno zdravljenje uvedemo pri simptomatskem bolniku, spremembah v EKG, serumski vrednosti kalija > 7 mmol/l ali ob vrednostih 6–7 mmol/l, ko pričakujemo trend poglobljanja hiperkalemije (11). Metode zdravljenja navajamo v Tabeli 1.

Tabela 1: Zdravljenje hiperkalemije. Povzeto po (10,11,12).

Stabilizacija miokarda	10 % kalcijev glukonat 0,5 ml/kg i.v. (max 20 ml) redčeno 1:1 v 10 % glukozu, teče 3–5 min
Premik kalija v znotrajcelični prostor	salbutamol inhalacije 5 mg/ml (< 2 leti 0,5 ml, 2–7 let 1 ml, > 7 let 2 ml) v 2–4 ml 0,9 % NaCl
	natrijev bikarbonat (1–2 ml/kg TT 1M NaHCO ₃ i.v., redčeno 1:1 s 5 % ali 10 % glukozo) v 10–15 min
	glukoza in inzulin – bolus 10 % glukoze 5 ml/kg – 25 % glukoze 2 ml/kg, nato kontinuirana infuzija 10 E inzulina v 500 ml 10 % glukoze, teče 2,5–5 ml/kg/h (inzulin 0,05 E/kg/h)
Odstranitev kalija iz telesa	diuretiki zanke (furosemid 1 mg/kg i.v.)
	izmenjevalna smola
	dializa

Hiperfosfatemija

Ker ledvice izločajo veliko količino zaužitega fosforja, je hiperfosfatemija zelo pogosta elektrolitska motnja med akutno ledvično okvaro. Hiperfosfatemijo zdravimo z omejitvijo fosforja v prehrani, s peroralnim kalcijevim karbonatom ali z drugimi kalcijevimi spojinami za vezavo fosforja in preprečevanjem absorpcije fosforja iz prebavil. Peroralna vezava fosfata s fosfatnimi vezalci je učinkovita metoda zmanjševanja absorpcije prehranskih fosfatov. Ob načrtovanju zdravljenja hiperfosfatemije moramo zato nujno upoštevati raven kalcija in morebitni vpliv zdravljenja presnovne acidoze na raven ioniziranega kalcija v krvi. Metode zdravljenja navajamo v Tabeli 2.

Tabela 2: Zdravljenje hiperfosfatemije (10,12).

Omejitev vnosa fosforja (s hrano)	TT < 10 kg; < 400 mg/dan
	TT 10–20 kg; < 600 mg/dan
	TT < 20–40 kg; < 800 mg/dan
	TT > 40 kg; 1000 mg/dan
Fosfatni vezalci	kalcijev karbonat – 50 mg/kg TT/dan elementarnega kalcija, nato titriranje do največ 300 mg/kg TT/dan, upoštevamo dnevni vnos kalcija
	kalcijev glukonat i.v. ob hkratni hudi hipokalcemiji
	sevelamer 20–40 mg/kg TT/8 ur med jedjo
Dializa	

Hipokalcemija

Kislinsko-bazično ravnovesje izrazito vpliva na raven ioniziranega kalcija in raven celokupnega kalcija, pri zdravljenju pa moramo upoštevati stopnjo acidoze. Če je hipokalcemija huda in/ali če je za hiperkalemijo

potrebno zdravljenje z bikarbonatom, priporočamo zdravljenje z 10 % kalcijevim glukonatom oz. kalcijevim kloridom intravensko ob stalnem elektrokardiografskem spremljanju. Hipokalcemijo lahko zdravimo tudi s peroralnim dajanjem kalcijevega karbonata ali drugih kalcijevih soli. Pri zdravljenju hipokalcemije moramo upoštevati raven fosforja v serumu, saj lahko dajanje kalcija ob hudi hiperfosfatemiji povzroči metastatsko kalcifikacijo (7). Metode zdravljenja navajamo v Tabeli 3.

Tabela 3: Zdravljenje hipokalcemije (10,12).

Intravensko zdravljenje	10 % kalcijev glukonat (100 mg/ml, 0,45 mEq/ml iCa) 0,5–1 ml/kg TT v počasnem bolusu (max 100 mg/ml); redčimo 1:1 s 5 % glukozo
Peroralno zdravljenje	novorojenčki 200–800 mg/kg TT/dan : 4
	dojenčki in otroci 200–500 mg/kg TT/dan : 4
	odrasli 2–15 g/dan : 4

Presnovna acidoza

Presnovna acidoza z zvišano anionsko vrzeljo je pogosta in je sekundarna posledica oslabiljenega izločanja kisline skozi ledvice ter oslabiljene reabsorpcije in regeneracije bikarbonata. Poleg tega se pogosto poveča nastajanje kisline, zlasti pri kritično bolnih otrocih zaradi šoka ali sepse (5).

Hudo acidozo lahko zdravimo z intravenskim ali peroralnim natrijevim bikarbonatom, peroralno raztopino natrijevega citrata in/ali dializo. Pri odločanju o zdravljenju acidoze je zelo pomembno, da upoštevamo raven ioniziranega kalcija v serumu. Približno polovica celotnega kalcija je vezana na beljakovine, polovica pa je prosta in v ionizirani obliki. Slednji določa transmembranski potencial in elektrokemijski gradient. Hipokalcemija je pogosta pri akutni ledvični okvari, acidoza pa bo povečala delež celotnega kalcija v ionizirani obliki. Zdravljenje acidoze lahko nato premakne ionizirani kalcij v bolj normalno razmerje, s tem zmanjša količino ioniziranega kalcija in povzroči simptomatsko hipokalcemijo. Glede na to ne bi smeli razmišljati o osnovnem zdravljenju acidoze brez poznavanja ravni celotnega in ioniziranega kalcija. Za zdravljenje z intravenskim bikarbonatom uporabljamo 8,4 % NaHCO₃ (1 mEq/ml), redčeno 1:1 s 5-odstotno glukozo, ki teče maksimalno 1mEq/kg TT/h. Cilj je vrednost bikarbonata 15–18 mEq/l in/ali pH > 7,25 (12).

ZDRAVLJENJE POVIŠANEGA KRVNEGA TLAKA

Hipertenzija pri akutni ledvični okvari je lahko povezana s preobremenitvijo z volumnom in/ali s spremembami žilnega tonusa. Pomembno je, da ocenimo in zdravimo sistolično in diastolično hipertenzijo glede na normalne vrednosti za starost, spol in percentil telesne višine. Če je hipertenzija povezana z volumsko preobremenitvijo, je potrebno odstranjevanje tekočine z dializo ali hemofiltracijo, če otroka ni mogoče obvladati z diuretičnim zdravljenjem (10).

Glede na stopnjo zvišanja krvnega tlaka in etiologijo hipertenzije je lahko indicirano tudi antihipertenzivno zdravljenje. Izbira antihipertenzivnega zdravljenja je odvisna od stopnje zvišanja krvnega tlaka, prisotnosti simptomov hipertenzije v osrednjem živčnem sistemu ter povezanih stanj in etiologije ledvične okvare. Pri otroku s hudo hipertenzijo in/ali encefalopatijo je indicirano intravensko zdravljenje z nikardipinom, labetalolom ali natrijevim nitroprusidom v obliki intravenske infuzije. Pri uporabi nitroprusida je indicirano spremljanje serumskih ravni tiocianata, presnovnega produkta nitroprusida, ki se izloča preko ledvic. Pri manj hudi hipertenziji lahko uporabljamo tudi intravenski hidralazin. Ko je krvni tlak nadzorovan, lahko začnemo z običajnim peroralnim zdravljenjem, pri čemer moramo zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) zaradi njihovih hemodinamičnih učinkov med akutno ledvično okvaro uporabljati previdno. Pri uporabi zaviralcev ACE moramo spremljati serumsko raven kalija (7,9).

PREHRANSKA PODPORA

Prehrana bolnika je zelo pomembna, saj lahko s prehrano vplivamo na ustrezen vnos tekočin, beljakovin in je tudi prvi ukrep ob elektrolitskih motnjah, zlasti pri hiperfosfatemiji. Nujno je tudi ustrezno zagotavljanje zadostnega energijskega vnosa in normoglikemije. Po možnosti se odločimo za enteralno pot hranjenja, ki pomaga ohraniti integriteto sluznice prebavil, ugodno vpliva na imunski odgovor in preprečuje dodatno tveganje bolnišnične okužbe.

Akutna ledvična okvara je stanje povečanega katabolizma in povečanih energijskih potreb. Izbira prehrane je seveda odvisna tudi od otrokovih osnovnih bolezni, npr. presnovne motnje, morebitne intolerance in alergij (13). Organizacija KDIGO priporoča energijski vnos 20–30 kcal/kg TT/dan oz. pri otrocih 100–130 % bazalnih dnevnih potreb po energijskem vnosu ob upoštevanju specifičnih starostnih razlik.

Omejitev vnosa beljakovin odsvetujemo. KDIGO predlaga vnos beljakovin 0,8–1,0 g/kg/dan pri bolnikih z akutno ledvično okvaro brez katabolizma in brez potrebe po dializi ter 1,0–1,5 g/kg/dan pri bolnikih na nadomestnem ledvičnem zdravljenju do največ 1,7 g/kg/dan pri bolnikih na kontinuiranem nadomestnem ledvičnem zdravljenju (*angl.* continuous renal replacement therapy, CRRT) in pri bolnikih s hiperkatabolizmom (10,14).

ODMERJANJE ZDRAVIL

Predpisovanje zdravil pri akutni ledvični okvari zahteva posebno pozornost glede presnovnega izločanja zdravila in prilagoditve glede na stopnjo odpovedi ledvic. Številne tabele za prilagajanje zdravil temeljijo na oceni znižanja glomerulne filtracije (hitrost glomerulne filtracije > 50 ml/min/1,73 m², 20–50 ml/min/1,73 m² ali < 20 ml/min/1,73 m²). Pomembno je, da ustrezno ocenimo otrokovo raven ledvične funkcije in upoštevamo stopnjo zvišanja ravni kreatinina v serumu in ne absolutne ravni kreatinina. Da bi preprečili nadaljnje poškodbe ledvic, se izogibamo nefrotoksičnim zdravilom, vključno z nesteroidnimi antirevmatikami. Če je nujno potrebno, lahko uporabimo tudi potencialno nefrotoksična zdravila, kot so aminoglikozidi in vankomicin, a ob spremljanju ravni zdravila in morebitnih neželenih učinkov (5,7).

NADOMESTNO LEDVIČNO ZDRAVLJENJE

Nadomestno ledvično zdravljenje je indicirano, ko s konzervativnimi ukrepi zdravljenja ne uspemo obvladovati zapletov akutne ledvične okvare. Indicirano je zaradi pomembne uremije, volumske preobremenitve in elektrolitskih ali kislinsko-bazičnih motenj, predvsem ogrožajoče hiperkalemije. Uporabimo lahko peritonealno dializo, hemodializo in kontinuirane metode (2,3).

Podrobnosti nadomestnega ledvičnega zdravljenja akutne ledvične okvare predstavljamo v posebnem prispevku.

SPECIFIČNA FARMAKOTERAPIJA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

Diuretiki in dopamin

Uporabe diuretikov in 'ledvičnega odmerka' dopamina (0,5–3–5 µg/kg/min) ne priporočamo za preprečevanje ali zdravljenje akutne ledvične okvare.

Spodbujanje izločanja seča olajša obvladovanje akutne ledvične okvare, a pretvorba oligurične okvare v neoligurično okvaro pogosto ne spremeni poteka akutne ledvične odpovedi. Intravenski furosemid (1–5 mg/kg na odmerke) lahko poveča izločanje seča, zato ga v tem primeru priporočajo v kontinuirani intravenski infuziji. Za povečanje izločanja seča lahko uporabljamo tudi manitol (0,5 g/kg v nekaj minutah). Čeprav pri odraslih povečanje izločanja seča olajša uravnavanje tekočinskega ravnovesja, ob zdravljenju z diuretiki ni bilo nobene razlike v hitrosti okrevanja ledvic in nobene razlike glede trajanja zdravljenja z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem. Če se otrok ne odzove na zdravljenje z diuretiki, nadaljnja uporaba diuretikov ni ustrezna in je potencialno škodljiva, saj je z zdravljenjem z velikimi odmerki furosemida povezana pomembna izguba sluha, manitol pa je osmotsko aktiven.

Uporaba dopamina v »ledvičnem odmerku« za izboljšanje ledvične perfuzije je bila v enotah intenzivne terapije zelo pogosta. Medtem ko dopamin poveča ledvični pretok krvi s spodbujanjem vazodilatacije in lahko izboljša izločanje seča s spodbujanjem natriureze, dokončnih raziskav, v katerih bi dokazali, da je nizek odmerek dopamina učinkovit pri zmanjševanju potrebe po dializi ali izboljšanju preživetja bolnikov, ga za preprečevanje ali zdravljenje akutne ledvične okvare pri otrocih ne priporočamo (1,2).

V zadnjih desetletjih je bilo veliko poskusov uporabe drugega specifičnega medikamentoznega zdravljenja, predvsem na ravni preprečevanja akutne ledvične okvare pri tveganih bolnikih. Zaenkrat pravih rezultatov ni, je pa to zagotovo področje raziskav, sploh v luči novih znanj o celični in molekularni patofiziologiji akutne ledvične okvare. Največ sta bila uporabljena fenoldopam in atrijski natriuretikični peptid. N-acetilcistein so poskušali uporabiti za preprečevanje kontrastne nefropatije pri odraslih, pri otrocih pa podatkov o njegovem zaščitnem učinku na ledvice ni in zato uporabe ne priporočajo (6,10).

ZAKLJUČEK

Pri kritično bolnem otroku je akutna ledvična okvara pogost zaplet osnovne bolezni, ki ogroža zlasti nedonošenčke, bolne novorojenčke in otroke z obstoječo akutno ali kronično boleznijo ledvic.

Zgodnja prepoznavna ogroženega otroka je ključna, da uvedemo preventivne ukrepe dodatne ledvične okvare čim prej. Takšna ukrepa sta npr. optimizacija volumskega stanja otroka in optimizacija ali ukinitve uporabe nefrotoksičnih zdravil. Razmišljamo o možnostih vzročnega zdravljenja. Zaplete akutne ledvične okvare zdravimo konzervativno,

ob neuspešnosti zdravljenja ali slabšanju ledvične funkcije pa je pomembna pravočasna odločitev za nadomestno ledvično zdravljenje.

LITERATURA

- Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al., eds. Bolezni Ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; 2014. p. 683–94.
- Kwiatkowski DM, Sutherland SM. Acute kidney injury in pediatric patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31: 427–39.
- Sutherland SM, Kwiatkowski DM. Acute kidney injury in children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24: 380–7.
- Sethi SK, Bunchman T, Chakraborty R, Raina R. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney Res Clin Pract.* 2021; 41: 40–51.
- Devarajan P. Prevention and management of acute kidney injury (acute renal failure) in children. *UpToDate*; 2022 [cited 2023 June 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure-in-children>.
- Basu RK, Wheeler DS. Approaches to the management of acute kidney injury in children. *Recent Pat Biomark.* 2011; 1: 49–59.
- Andreoli SP. Management of acute kidney injury in children: a guide for pediatricians. *Pediatr Drugs.* 2008; 10: 379–90.
- Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JCM. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156: 893–900.
- Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 253–63.
- Walther CP, Podoll AS, Finkel KW. Summary of clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Hosp Pract (1995).* 2014; 42: 7–14.
- Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 377–84.
- Vincek K, Mramor M, eds. Bolj ali manj nujna stanja v pediatriji. Ljubljana: Društvo za pomoč otrokom s presnovnimi motnjami; 2017.
- Li Y, Tang X, Zhang J, Wu T. Nutritional support for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8:CD005426.
- Sethi SK, Maxvold N, Bunchman T, Jha P, Kher V, Raina R. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 589–601.

Avtor za dopisovanje:

Martina Filipič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
e-mail: filipic.martina@gmail.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



DOLGOROČNI ZAPLETI AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PRI OTROCIH IN NADALJNJE SPREMLJANJE BOLNIKOV

LONG-TERM COMPLICATIONS OF ACUTE RENAL INJURY IN CHILDREN AND THEIR FOLLOW-UP

Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Z akutno ledvično okvaro označujemo nenadno zmanjšanje ledvične funkcije, ki je v otroštvu posledica številnih stanj. Pogosto se pojavlja pri kritično bolnih otrocih, pri novorojenčkih, pri otrocih s srčno napako in po kirurških posegih na srcu, pri otrocih po hudi okužbi s sepsa ali pri postinfekcijskih zapletih ter pri otrocih z rakavo boleznijo oziroma po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Dolgoročni zapleti akutne ledvične okvare so pri otrocih manj znani, pri hudih oblikah in pri otrocih s povečanim tveganjem pa se dokazano pogosteje pojavljajo kronična ledvična bolezen, proteinurija, povišan krvni tlak s spremljajočimi srčno-žilnimi zapleti ter večja umrljivost v kasnejšem obdobju. Jasnih smernic za obravnavo otrok po epizodi akutne ledvične okvare ni. Po svetu so v veljavi številna priporočila, ki ob stabilnem stanju svetujejo kontrolni pregled čez tri mesece in nadaljnje preglede na 1–2 leti; slednje lahko opravlja tudi izbrani pediater. Pri večjem tveganju dolgoročnih posledic, hujše ali vztrajajoče ledvične okvare ter znakov kronične ledvične bolezni in njenih zapletov je potrebno spremljanje pri nefrologu.

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, kronična ledvična bolezen, dolgoročni zapleti, obravnavava, otroci.*

ABSTRACT

Acute renal injury is a condition with a sudden decrease in kidney function, which is the result of many conditions in childhood. It occurs more often in critically ill children, newborns, children with heart defects and after cardiac surgery, children severely affected by sepsis or post-infectious complications, and in children with oncological disease or after haematopoietic stem cell transplantation. The long-term complications of acute renal injury are less known in children, but chronic kidney disease, proteinuria, high blood pressure with accompanying cardiovascular complications, and increased mortality at a later period of time have been proven to occur more frequently in severe forms and children with an increased risk. There are no clear guidelines for the treatment of children after an episode of acute renal injury. Numerous recommendations are used around the world, including initial follow-up after 3 months, and thereafter every 1–2 years if the condition is stable. These later follow-ups can also be performed by the child's primary care paediatrician. If there is a greater risk of developing long-term consequences, severe or persistent kidney damage, with signs of chronic kidney disease and its complications, follow-up by a nephrologist is necessary.

Key words: *acute renal injury, chronic kidney disease, long-term complications, treatment, children.*

UVOD

Akutna ledvična okvara (*angl.* acute kidney injury, AKI) je nenadno zmanjšanje ledvične funkcije iz različnih vzrokov (1,2) in v različnih kliničnih situacijah, ki pogosto vključujejo kritično bolnega bolnika, večji kirurški poseg, sepsa in nefrotoksičnost (3–6). Pri otrocih AKI poteka v različnih oblikah, od subklinične parenhimske okvare in blagega povišanja vrednosti kreatinina v serumu do anurične ledvične odpovedi (7). V preteklosti AKI pri otrocih ni veljala za dejavnik tveganja dolgoročnih zapletov in posledic, v zadnjih desetletjih pa vse bolj ugotavljajo, da je AKI dejavnik tveganja kronične ledvične bolezni (KLB), končne ledvične odpovedi (KLO), povišanega krvnega tlaka, proteinurije, srčno-žilnih bolezni in z zapleti povezane večje umrljivosti v odraslosti (1,2,8). Glede dolgoročnih zapletov AKI je pri otrocih še veliko nejasnosti, tudi zaradi pomanjkanja ustreznih smernic za obravnavo. V raziskavah še vedno ugotavljamo izrazito pomanjkljivo vodenje bolnikov po AKI v otroštvu (8,9).

V prispevku opisujemo dolgoročne zaplete AKI pri otrocih z do sedaj raziskanimi mehanizmi njihovega nastanka, predstavljamo skupine pediatričnih bolnikov s povečanim tveganjem AKI in predlagamo njihovo obravnavo v skladu s predlaganimi ukrepi, v sklopu katerih še vedno ni jasnih smernic.

DOLGOROČNI ZAPLETI AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PRI OTROCIH

V sistematični metaanalizi otrok po AKI ugotavljajo, da je po povprečnem 6,5-letnem sledenju imelo zmanjšano glomerulno filtracijo $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ kar 28 % otrok, medtem ko je bila KLB z glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ prisotna pri 3,6 % otrok. V preiskovani kohorti bolnikov so ugotovili večjo razširjenost (prevalenco) proteinurije, povišanega krvnega tlaka, KLO in umrljivosti (10).

AKI in kronična ledvična bolezen

AKI je lahko posledica primarne ledvične bolezni ali sekundarnih bolezni oziroma njihovega zdravljenja. Ne glede na vzrok večina stanj pripelje do akutne okvare ali celične smrti tubulnih epitelnih celic, t. i. tubulne nekroze. Posebej dovzetne so celice proksimalnega tubula (11,12). Po okvari se celice obnovijo s pomočjo celične proliferacije, migracije in hipertrofije novonastalih celic ledvičnega tubula, zato večina otrok v nekaj dneh vzpostavi normalno ledvično funkcijo

(13,14). V predelih ledvic s hujšo ali dolgotrajnejšo okvaro je lahko proces neustrezen in vodi v ledvično fibrozo. Glavni mehanizem nastanka KLB po AKI je vztrajanje intersticijskega vnetnega procesa kljub normalizaciji glomerulne funkcije, pri čemer je ta posredovan s strani tubulnih celic, tkivnih makrofagov in imunskih celic. Glavni dejavnik KLB je intersticijska nekroza (13). Tubulointersticijska okvara ni omejena na tubulne celice, ampak vključuje tudi žilne komponente, zlasti žilni endotel. Vazokonstrikcija in izguba kapilarne mreže dodatno poslabšata AKI z (dodatnim) ishemičnim dejavnikom, kar pospešuje vnetje in fibrozo. Proces še naprej okvarjata tubulne celice in žilni endotel. Ustvari se začarani krog, pri čemer se endotelne celice regenerirajo bistveno slabše kot ledvične tubulne celice (14). Omenjeni mehanizmi so še vedno predmet bolj natančnih raziskav.

AKI, povišan krvni tlak in srčno-žilna ogroženost

Pri odraslih je povezava med AKI, KLB in povišanim krvnim tlakom jasna (15), medtem ko je pri otrocih slabše raziskana, predvsem z vidika slabšega vodenja bolnikov po AKI. V zadnjih letih se postopno povečuje število raziskav na tem področju, v katerih po 6,5-letnem spremljanju ugotavljajo povezavo z AKI in povišanim krvnim tlakom (10). Dokazali so povezavo med otroki po presaditvi krvotvornih matičnih celic in hipertenzijo, ki je bila v odraslosti prisotna v 36 % (16). V nekaterih raziskavah, predvsem pri otrocih z AKI po večjih kirurških posegih, sicer jasne povezave med ledvično okvaro in krvnim tlakom niso dokazali, a je po 5–7 letih spremljanja kar 18 % otrok imelo KLB in 17 % otrok povišan krvni tlak (17,18). Nekaj dodatnih raziskav so opravili pri posameznih skupinah s povečanim tveganjem AKI in jih opisujemo v nadaljevanju.

Napreduvala KLB je povezana z anemijo, boleznijo kosti in mineralov, motnjami rasti in s srčno-žilnimi zapleti. Že zgodnje oblike KLB so povezane s subklinično aterosklerozo, hipertrofijo levega ventrikla in povečano debelino intime medije karotidnih arterij (19–23). Povišan krvni tlak je pomemben srčno-žilni dejavnik tveganja s povečanim tveganjem za povišan krvni tlak v odraslosti in spremljajoče srčno-žilne zaplete (24). S tega vidika je smiselno celostno spremljanje bolnikov po AKI, vključno s spremljanjem ledvične funkcije in srčno-žilnih dejavnikov tveganja. Za bolj natančne smernice so potrebne nadaljnje raziskave.

AKI in proteinurija

V novejših raziskavah pri odraslih poročajo, da se po epizodi AKI poveča izločanje beljakovin skozi ledvice (25–27), kar lahko odraža okvaro ledvičnega parenhima kljub normalizaciji vrednosti serumskega kreatinina in normalni ocenjeni glomerulni filtraciji (27). Izsledki večje multicentrične raziskave kažejo, da je proteinurija po AKI bistveno bolj povezana z nadaljnjo izgubo ledvične funkcije kot ocenjena glomerulna filtracija. Ugotovitve kažejo, da je potreben večji poudarek na testiranju proteinurije po AKI, ki v kliničnem okolju ni zadostno (27). Tarčna skupina so bolniki z blago ali zmerno AKI s podcenjeno ledvično parenhimsko boleznijo, pri kateri je meritev proteinurije najbolj koristna in vsebuje pomembno napovedno informacijo (27). Ob tem lahko proteinurijo uspešno znižamo z uporabo zaviralcev angiotenzinskega sistema, torej je iskanje proteinurije priložnost za zmanjšanje neželenih izidov po AKI, vključno z ugodnim učinkom na hkratne indikacije, kot je povišan krvni tlak (27).

V otroštvu je stopnja proteinurije v povezavi s KLB manj jasna, saj v nekaterih raziskavah ugotavljajo večjo pojavnost proteinurije po AKI, v drugih pa ne (10). V raziskavah so za dokazovanje proteinurije uporabili različne teste in ugotovili, da je bila ob uporabi bolj natančnih semikvantitativnih metod za določitev mikroalbuminurije proteinurija pogostejše prisotna pri otrocih po AKI in da se stopnja proteinurije s časom povečuje (10). Proteinurijo pri otrocih so v raziskavah najpogosteje dokazovali na osnovi podatka o razmerju med albuminom in kreatininom v vzorcu urina in jo opredelili kot patološko pri vrednosti 30 mg/g oziroma semikvantitativno 2+. Celokupna ocenjena pojavnost (incidenca) proteinurije po AKI pri otrocih je 13,2 % (10).

SKUPINE PEDIATRIČNIH BOLNIKOV S POVEČANIM TVEGANJEM AKI

Skupine s povečanim tveganjem AKI vključujejo kritično bolne otroke in novorojenčke, otroke po srčni operaciji, otroke ob hujši sepsi in postinfekcijskih zapletih ter otroke z rakavo boleznijo oziroma po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Glede na raziskave je ocenjena pojavnost AKI v prvi skupini 22 %, v drugi skupini 34 %, v tretji skupini 10–51 % ter v zadnji skupini 53 % (2). V vseh navedenih skupinah se ob prisotnosti AKI poveča tveganje umrljivosti, KLB in povišanega krvnega tlaka.

AKI in dolgoročni zapleti pri kritično bolnih otrocih in novorojenčkih

AKI je pogost zaplet pri kritično bolnih otrocih in novorojenčkih, zlasti pri tistih, ki so bili rojeni prezgodaj (5,28). Kritično bolni otroci z AKI so imeli po 5–7 letih sledenja višjo umrljivost kot kritično bolni otroci brez AKI, višjo razširjenost (prevalenco) KLB in povečano tveganje hipertenzije (29), zlasti pri AKI stopnje 2 ali več (30). Podobno so ob sledenju otrok z AKI, pri katerih je bila potrebna dializa, ugotavljali, da so imeli po več kot 9 letih sledenja 2-krat večje tveganje umrljivosti, 8,7-krat večje tveganje KLB in 3,4-krat večje tveganje povišanega krvnega tlaka (31).

Povezava med AKI in novorojenčki je manj jasna, a v nekaj raziskavah potrjujejo, da imajo novorojenčki z AKI kasneje v otroštvu manjši volumen ledvic, povečano tveganje KLB in večjo pojavnost povišanega krvnega tlaka (32,33).

AKI in dolgoročni zapleti po kirurškem posegu na srcu

Otroci s srčno napako, ki potrebujejo kirurški poseg na srcu, imajo zaradi edinstvene patofiziologije (kronična hipoksija, volumska obremenitev, nevrohormonska neravnovesja) povečano tveganje AKI (34). Ocenjujejo, da po kirurškem posegu na srcu AKI razvije 34 % bolnikov, največ novorojenčkov in dojenčkov (35). Kljub temu so v sistematični analizi pokazali, da prisotnost AKI v tej kohorti bolnikov ne pomeni vedno povečanega tveganja dolgoročnih zapletov ledvičnega in srčno-žilnega sistema. Le v štirih raziskavah od enajstih so dokazali večjo pojavnost KLB pri otrocih z AKI v zgodnjem pooperativnem obdobju po daljšem obdobju opazovanja, v nobeni izmed njih pa niso potrdili povečane pojavnosti povišanega krvnega tlaka (36). Hkrati so v treh od petih raziskav ugotavljali višjo umrljivost pri otrocih, ki so po kirurškem posegu razvili AKI, kot pri otrocih, ki je niso (36). Negativen doprinos AKI k dolgoročnim zapletom v luči kompleksnosti in soobolevnosti teh bolnikov ni jasen.

AKI in dolgoročni zapleti po sepsi in postinfekcijskih zapletih

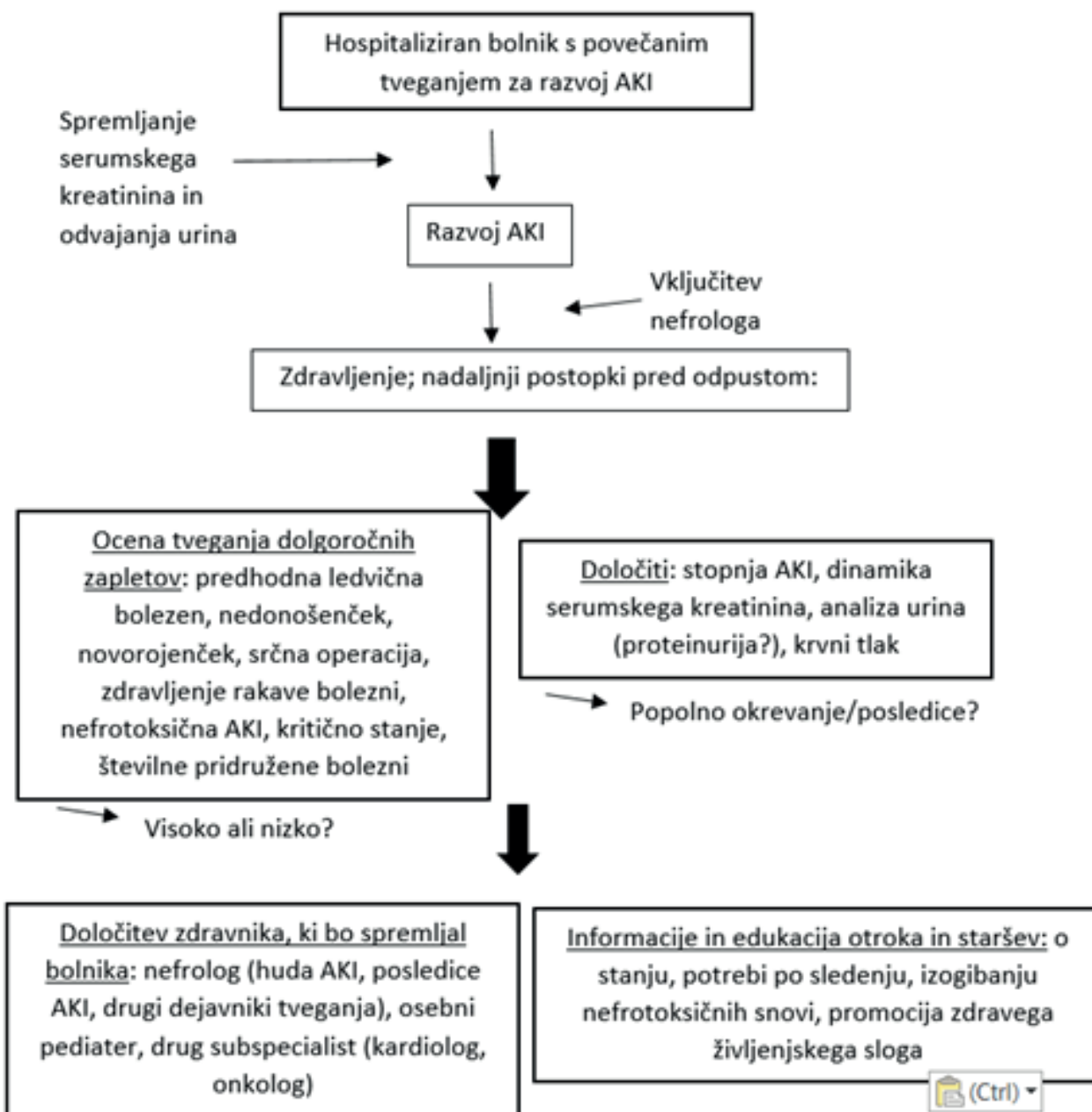
Otroci s hudo okužbo s sepsa imajo večje tveganje AKI. Huda AKI ob sepsi dokazano vodi v višjo umrljivost in razvoj dodatnih dolgoročnih zapletov (36,37). Največ dolgoročnih zapletov ob AKI so v svetu ugotavljali ob okužbi z malarijo (38), druge hujše okužbe pa so z vidika dolgoročnih posledic slabše raziskali.

V številnih raziskavah opisujejo AKI v sklopu postinfekcijskega zapleta po okužbi z virusom SARS-CoV-2, t. i. večorganskega vnetnega sindroma pri otrocih (MIS-C), pri katerem je AKI razvilo 10–40 % otrok z MIS-C (39–41), ki so hkrati imeli tudi povečano tveganje umrljivosti (41). Dolgoročne posledice AKI v okviru MIS-C še niso znane.

AKI in dolgoročni zapleti pri otrocih z rakom ali po presaditvi krvotvornih matičnih celic

Ti otroci imajo povečano tveganje za razvoj AKI zaradi bolj pogostih in hujših okužb, ki jim lahko sledi odpoved vseh organov, ter tudi zaradi sindroma tumorske lize in uporabe

nefrotoksičnih kemoterapevtikov (42,43). Pri otrocih z AKI ob presaditvi krvotvornih matičnih celic je tveganje umrljivosti v prvem letu po presaditvi kar 8,5-krat večje (44). Med zdravljenjem bolnikov z rakom pogoste epizode AKI vodijo v zmanjšano glomerulno filtracijo že v prvem letu po končanem zdravljenju oziroma pet let po postavitvi diagnoze (45). Podobno so pri otrocih po presaditvi krvotvornih matičnih celic z AKI stopnje 2 in trajanjem več kot štiri tedne ugotavljali visoko pojavnost KLB (69 % v 10 letih spremljanja), medtem ko so blažje oblike AKI s krajšim trajanjem redkeje povezovali s KLB (46). Podobno so po 16 letih opazovanja pri teh bolnikih ugotavljali povečano tveganje povišanega krvnega tlaka (16).



Slika 1: Predlog algoritma obravnave otrok z akutno ledvično okvaro ob odpustu.

Legenda: AKI – akutna ledvična okvara.

DOLGOROČNA OBRAVNAVA OTROK Z AKI

Glede na trdne dokaze pri odraslih in novejši dokaze pri otrocih so hospitalizirani otroci, ki razvijejo AKI, verjetno izpostavljeni večjemu tveganju dolgotrajne KLB in hipertenzije, a dokazi še vedno niso povsem jasni. Verjetno je, da drugi dejavniki prispevajo k dolgoročnemu tveganju za ledvice. Smernice združenja KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes) priporočajo spremljanje bolnikov tri mesece po epizodi AKI, da bi ocenili verjetnost povrnitve ledvične funkcije oziroma pojava KLB (47).

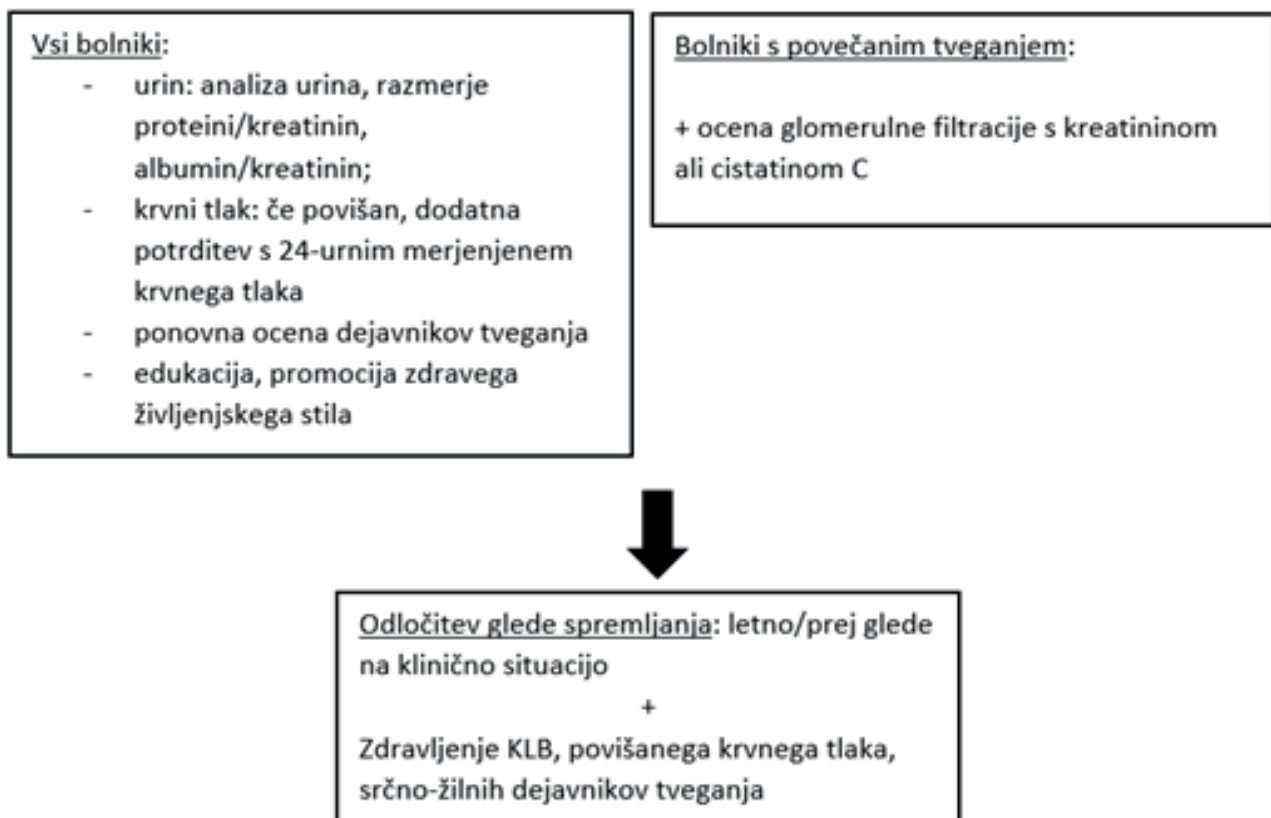
Žal izsledki raziskav kažejo, da večina otrok z AKI ni deležna dolgoročne obravnave (18,30). Pri več kot polovici kritično bolnih otrok pred odpustom niso določili vrednosti serumskega kreatinina (48). Kljub priporočilom združenja KDIGO jasnih smernic še ni, v številnih centrih pa izvajajo ukrepe po lokalnih priporočilih. Predlagajo praktični pristop k obravnavi teh bolnikov (1), ki ga povzemamo po Lebel et al. (1) in prikazujemo na Sliki 1 in Sliki 2.

Ob odpustu otrok z AKI moramo oceniti tudi tveganje dolgoročnih zapletov – predhodno ledvično bolezen, pridružene bolezni, starost, stanja s povečanim tveganjem (kritično bolni, novorojenčki, stanje po hudi okužbi ali postinfekcijskem zapletu, stanja po kirurškem posegu

na srcu, rakave bolezni ali presaditev krvotvornih matičnih celic) (1). Otroci z AKI stopnje 2 ali več imajo prav tako povečano tveganje dolgoročnih zapletov (49). Pred odpustom moramo izmeriti vrednost serumskega kreatinina in krvni tlak ter opraviti analizo urina; v primeru nenormalnih vrednosti priporočamo natančno sledenje in kontrolni pregled prej kot v treh mesecih. Določiti moramo zdravnika (osebni pediater, nefrolog), ki bo spremljal bolnika glede na ocenjeno stopnjo tveganja. Bolnike z jasnim tveganjem dolgoročnih posledic naj vodi nefrolog, medtem ko blažje oblike AKI, pri katerih se ledvična funkcija normalizira in ni prisotnih dodatnih srčno-žilnih dejavnikov tveganja, lahko spremlja osebni pediater z analizo urina ter merjenjem krvnega tlaka in serumskega kreatinina (1).

Če je stanje stabilno, priporočamo prvi kontrolni pregled po treh mesecih od dogodka, na katerem moramo razjasniti, ali je vzrok za AKI še vedno prisoten, in ga po potrebi dodatno zdraviti, določiti vrednost krvnega tlaka in serumskega kreatinina ter oceniti proteinurijo (najpogosteje z določitvijo razmerja med albumini in kreatininom v jutranjem vzorcu urina), prisotnost ostalih dejavnikov, ki lahko vplivajo na ledvično zdravje (debelost, nefrotoksini ipd.) ter informirati starše glede preventivnih ukrepov (1).

Slednje prikazujemo v Tabeli 1, ki jo povzemamo po



Slika 2: Predlog obravnave ob prvem kontrolnem pregledu po treh mesecih.

Schuermans et al. (2). Povišan krvni tlak moramo potrditi z dodatnimi meritvami ali s 24-urno meritvijo krvnega tlaka. Če so vsi kazalniki v mejah normalnih vrednosti, priporočamo ponovni kontrolni pregled, ki naj obsega merjenje krvnega tlaka določitev proteinurije in edukacijo o preventivnih ukrepih čez eno leto in nato – če je stanje stabilno – na 1–2 leti. Kontrolne preglede lahko opravi tudi izbrani pediater. Pri morebitnih nenormalnostih je na mestu nadaljnja obravnava pri nefrologu.

Tabela 1: Predlagani ukrepi za preprečevanje dolgoročnih zapletov akutne ledvične okvare pri otrocih.

Kategorija	Ukrepi
preprečevanje AKI	ocena tveganja izogibanje hipovolemiji zdravljenje povišanega krvnega tlaka izogibanje nefrotoksičnim sredstvom
sistematični presejalni pristop	aktivno iskanje AKI pri bolnikih s povečanim tveganjem: kritično bolni otroci, novorojenčki (zlasti nedonošenčki), otroci s srčno napako, otroci po hudi okužbi ali s postinfekcijskim zapletom, otroci z rakavo boleznijo ali po presaditvi krvotvornih matičnih celic
presejanje in zdravljenje dejavnikov tveganja	aktivno iskanje in zdravljenje: • nenormalnosti krvnega tlaka • nezdrave prehrane in dislipidemije • pomanjkanja vitamina D in kostno-mineralne boleznijo • motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja • proteinurije • anemije
zdrav življenjski slog	• zdrava prehrana • telesna dejavnost • preprečevanje čezmerne prehranjenosti, debelosti, dislipidemije • omejitev kajenja in zlorabe drog

ZAKLJUČEK

Akutna ledvična okvara je pri otrocih relativno pogosto stanje, zlasti pri bolnikih s povečanim tveganjem ledvične okvare, kot so kritično bolni otroci, novorojenčki, otroci s srčno napako in otroci po kirurškem posegu na srcu, otroci po hudi okužbi s sepsa ali s postinfekcijskimi zapleti in otroci z rakavo boleznijo ali po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Pri teh bolnikih moramo nujno oceniti ledvično delovanje, saj AKI pomembno vpliva na pojav dolgoročnih posledic s povečano umrljivostjo ter razvojem KLB in povišanega krvnega tlaka.

Jasnih smernic za obravnavo otrok po AKI še nimamo, glede na priporočila pa svetujemo spremljanje in sledenje, ki sta prilagojena kliničnemu stanju ogroženega otroka, ter vključujemo ukrepe za promocijo ledvičnega in srčno-žilnega zdravja.

LITERATURA

1. Lebel A, Teoh CW, Zappitelli M. Long-term complications of acute kidney injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32: 367–75.
2. Schuermans A, Van den Eynde J, Mekahli D, Vlasselaers D. Long-term outcomes of acute kidney injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2023; 35: 259–67.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicentre study. *JAMA.* 2005; 294: 813–8.
4. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 213–20.
5. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med.* 2017; 376: 11–20.
6. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, et al; TRIBE-AKI Consortium. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2011; 39: 1493–9.
7. Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: different from acute renal failure but how and why. *Curr Pediatr Rep.* 2013; 1: 34–40.
8. Sigurjonsdottir VK, Chaturvedi S, Mammen C, Sutherland SM. Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronic kidney disease: is there cause for alarm? *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 2047–55.
9. Basu RK. Acute kidney injury in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Ann.* 2018; 47: e286–91.
10. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 184.
11. Liu BC, Tang TT, Lv LL, Lan HY. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 93: 568–79.
12. Kumar S. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney Int.* 2018; 93: 27–40.
13. Guzzi F, Cirillo L, Roperto RM, Romagnani P, Lazzeri E. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 4941.
14. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001; 281: F887–99.
15. Hsu CY, Hsu RK, Yang J, Ordonez JD, Zheng S, Go AS. Elevated BP after AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 914–23.
16. Hoffmeister PA, Hingorani SR, Storer BE, Baker KS, Sanders JE. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 515–24.
17. Cooper DS, Claes D, Goldstein SL, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P, et al. Follow-up renal assessment of injury long-term after acute kidney injury (FRAIL-AKI). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 21–9.
18. Greenberg JH, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook HR, Krawczeski C, Li S, et al; TRIBE-AKI Consortium. Kidney outcomes 5 years after pediatric cardiac surgery: the TRIBE-AKI study. *JAMA Pediatr.* 2016; 170: 1071–8.
19. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the CKiD study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1930–7.
20. Doyon A, Haas P, Erdem S, Ranchin B, Kassai B, Mencarelli F, et al. Impaired systolic and diastolic left ventricular function in children with chronic kidney disease – results from The 4C Study. *Sci Rep.* 2019; 9: 11462.
21. Düzova A, Karabay Bayazit A, Canpolat N, Niemirska A, Kaplan Bulut I, Azukaitis K, et al; 4C Study Consortium. Isolated nocturnal and isolated daytime hypertension associate with altered cardiovascular morphology and function in children with chronic kidney disease: findings from the Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease study. *J Hypertens.* 2019; 37: 2247–55.

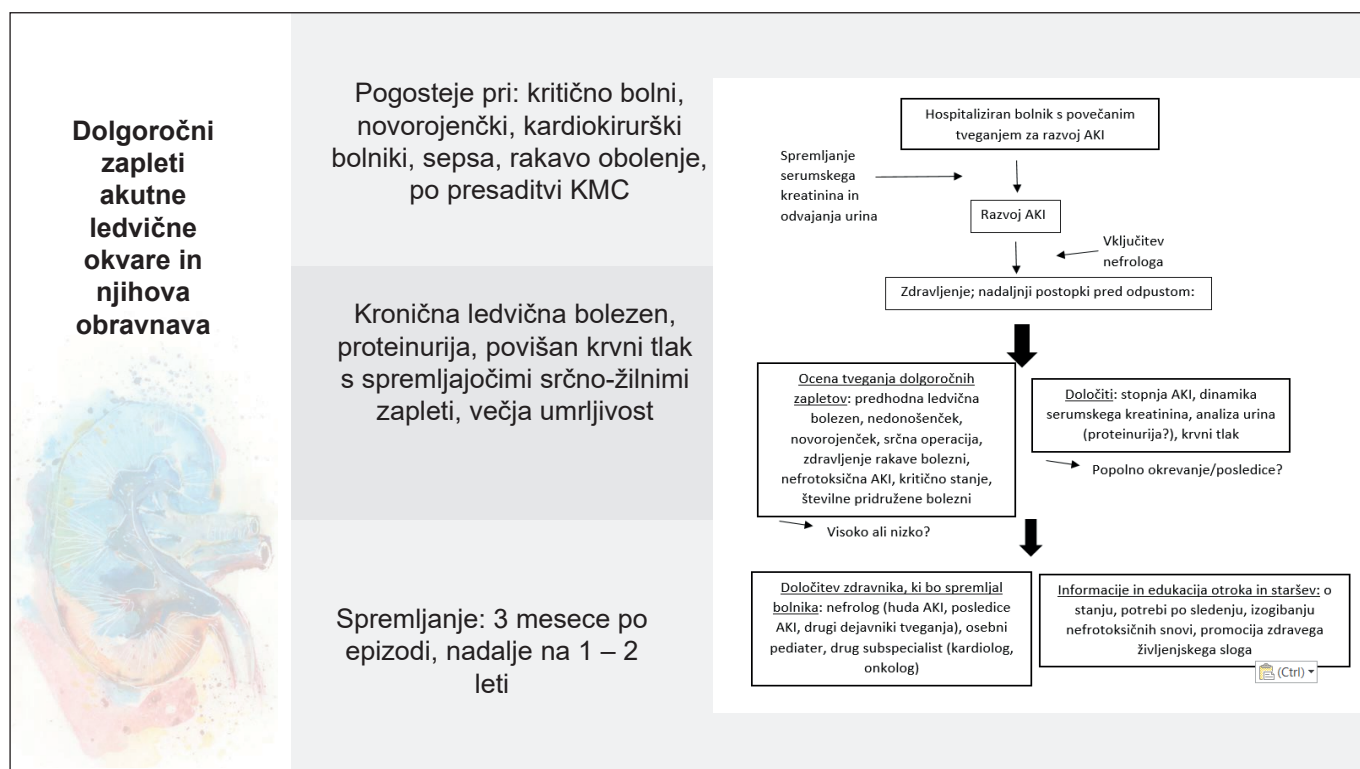
22. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002; 106: 100–5.
23. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, et al.; 4C Study Consortium. Cardiovascular phenotypes in children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 19–28.
24. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008; 117: 3171–80.
25. Parr SK, Matheny ME, Abdel-Kader K, Greevy RA Jr, Bian A, Fly J, et al. Acute kidney injury is a risk factor for subsequent proteinuria. *Kidney Int*. 2018; 93: 460–9.
26. Hsu CY, Hsu RK, Liu KD, Yang J, Anderson A, Chen J, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators and the Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae of Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. Impact of AKI on urinary protein excretion: analysis of two prospective cohorts. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30: 1271–81.
27. Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS, et al. Post-acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression: the assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae in acute kidney injury (ASSESS-AKI) study. *JAMA Intern Med*. 2020; 180: 402–10.
28. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011; 15: R146.
29. Hessey E, Perreault S, Dorais M, Roy L, Zappitelli M. Acute kidney injury in critically ill children and subsequent chronic kidney disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2019; 6: 2054358119880188.
30. Hessey E, Morissette G, Lacroix J, Perreault S, Samuel S, Dorais M, et al. Healthcare utilization after acute kidney injury in the pediatric intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 685–92.
31. Robinson CH, Jeyakumar N, Luo B, Wald R, Garg AX, Nash DM, et al. Long-term kidney outcomes following dialysis-treated childhood acute kidney injury: a population-based cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32: 2005–19.
32. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of acute kidney injury in neonates during childhood years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 1067–76.
33. Bruel A, Rozé JC, Quere MP, Flamant C, Boivin M, Roussey-Kesler G, et al. Renal outcome in children born preterm with neonatal acute renal failure: IRENEO – a prospective controlled study. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 2365–73.
34. Harel Z, Wald R, Bargman JM, Mamdani M, Etchells E, Garg AX, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int*. 2013; 83: 901–8.
35. Van den Eynde J, Delpire B, Jacquemyn X, Pardi I, Rotbi H, Gewillig M, et al. Risk factors for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 509–19.
36. Fitzgerald JC, Basu RK, Akcan-Arikan A, Izquierdo LM, Piñeres Olave BE, Hassinger AB, et al.; Sepsis PRevalence, OUtcomes, and Therapies Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Acute kidney injury in pediatric severe sepsis: an independent risk factor for death and new disability. *Crit Care Med*. 2016; 44: 2241–50.
37. Imani PD, Odiit A, Hingorani SR, Weiss NS, Eddy AA. Acute kidney injury and its association with in-hospital mortality among children with acute infections. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 2199–206.
38. Conroy AL, Opoka RO, Bangirana P, Idro R, Ssenkusu JM, Datta D, et al. Acute kidney injury is associated with impaired cognition and chronic kidney disease in a prospective cohort of children with severe malaria. *BMC Med*. 2019; 17: 98.
39. Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, Pan D, Mudalige N, et al. Acute kidney injury in pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 pandemic: experience from PICUs across United Kingdom. *Crit Care Med*. 2020; 48: 1809–18.
40. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al.; California MIS-C Response Team. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 1074–80.
41. Tripathi AK, Paliana RK, Bhatt GC, Atlani M, Kumar A, Malik S. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38: 357–70.
42. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1770–81.
43. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, Rizzo D, Riccardi R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83: 2605–14.
44. Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers BM, Cao Q, Smith AR. Acute kidney injury and the risk of mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 1264–70.
45. Park PG, Hong CR, Kang E, Park M, Lee H, Kang HJ, et al. Acute kidney injury in pediatric cancer patients. *J Pediatr*. 2019; 208: 243–50.
46. Lugthart G, Jordans CCE, de Pagter APJ, Bresters D, Jol-van der Zijde CM, Bense JE, et al. Chronic kidney disease ten years after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Kidney Int*. 2021; 100: 906–14.
47. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120: c179–84.
48. Hessey E, Ali R, Dorais M, Morissette G, Pizzi M, Rink N, et al. Renal function follow-up and renal recovery after acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18: 733–40.
49. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 79: 1361–9.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
 Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo
 Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
 e-mail: mirjammocnik91@gmail.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



DIALIZNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z AKUTNO ODPOVEDJO LEDVIC

RENAL REPLACEMENT THERAPY IN ACUTE KIDNEY FAILURE

Mladen Crnobrnja

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo, Klinika za pediatrijo, Univrzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Akutna ledvična okvara ni redek dogodek v enotah intenzivne terapije. Zdravljenje z dializnimi metodami je le redko potrebno. Točnih meril glede primerne časa uvedbe dializnega zdravljenja ni. Poslužujemo se tako peritonealne dialize kot hemodializnih metod. Obe vrsti metod sta lahko podobno učinkoviti. Hemodializne metode omogočajo bolj natančen nadzor in večji dializni odmerek, medtem ko je peritonealna dializa relativno enostavna in poceni metoda, ki jo lahko uporabljamo tudi pri najmanjših otrocih. Z razvojem tehnologije lahko hemodializne metode uporabljamo tudi pri prezgodaj rojenih otrocih, če so na voljo ustrezne naprave in izkušeno osebje.

Ključne besede: *akutna ledvična odpoved, hemodializa, peritonealna dializa, podaljšana počasna dializa, kontinuirane dializne metode.*

ABSTRACT

Acute kidney failure is not a rare event in intensive care units. Dialysis treatment is rarely necessary. There are no straightforward parameters for the introduction of dialysis treatment. Both peritoneal dialysis and hemodialysis methods are used. The two methods are equally effective, although with hemodialysis more precise control and a higher dialysis dose are possible. Peritoneal dialysis is a cheaper and relatively simple method, which can be used in the smallest children. With technological advances, hemodialysis can even be used in preterm babies, if appropriate apparatus and experienced staff are available.

Key words: *acute kidney failure, hemodialysis, peritoneal dialysis, low-efficiency daily dialysis, continuous renal replacement therapy.*

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) ni redek zaplet pri otrocih, ki se zdravijo v enotah intenzivne terapije, kjer pojavnost (incidenca) ALO znaša 10–35 % (1). V razvitem svetu se etiologija pomika od primarnih bolezni glomerulov do v bolnišnici pridobljene ALO zaradi nefrotoksinov, kritičnega bolezenskega stanja, kirurškega posega, presaditve in rakave bolezni. V razvijajočem se svetu, predvsem na podežlju, so pomembni vzroki stanja, kot so dehidracija, sepsa in hemolitično-uremični sindrom (2). Z ledvičnim nadomestnim zdravljenjem (LNZ) lahko preprečimo življenje ogrožajoče zaplete uremije ob hudi in dolgotrajajoči ALO. Potencialno pa lahko ledvično funkcijo tudi poslabšamo. Pojavijo se lahko tudi smrtno nevarni zapleti (3).

V prispevku predstavljamo metode LNZ pri otrocih z ALO oz. akutno ledvično odpovedjo, medtem ko podaljšane počasne dialize podrobneje v prispevku ne predstavljamo.

INDIKACIJE ZA UVEDBO LNZ

Čas za uvedbo LNZ je ena izmed najbolj perečih tem v akutni nefrologiji. Pretehtati moramo med potencialnimi koristmi in tveganji za bolnika. Specifičnih vrednosti kreatinina ali sečnine, ki bi kazale na potrebo po LNZ, ni. Povezava s koncentracijo sečnine in uremičnimi simptomi je relativno šibka (3). Dlje kot traja azotemija in hujša kot je stopnja, večja je verjetnost simptomov. V opazovalnih raziskavah v prejšnjem stoletju so pokazali boljše preživetje, če je bilo LNZ uvedeno pri vrednosti sečnine blizu 32–36 mmol/l v primerjavi z odloženim pričetkom LNZ (3). LNZ je indicirano, ko s konzervativnimi ukrepi ne uspemo zadostno nadzorovati sledečih stanj:

- napredujoča hipervolemija, ki vpliva na delovanje organov;
- hiperkalemija;
- presnovna acidoza;
- nezmožnost dostave potrebnih krvnih derivatov, zdravil in prehrane brez čezmerne volumnske preobremenitve.

METODE LNZ

Pri zdravljenju ALO so na voljo različne metode LNZ. Poznamo peritonealno dializo (PD), hemodializo (HD), različne oblike kontinuiranega LNZ (*angl.* continuous renal replacement therapy, CRRT) ter podaljšano počasno dializo (*angl.* standard low-efficiency daily dialysis, SLEDD).

Na izbiro metode vplivajo dejavniki, kot so velikost otroka, možnosti vstavitve katetra, pridružene bolezni ter izkušnje in sredstva ustanove.

Peritonealna dializa

PD je načeloma najcenejša metoda dializnega zdravljenja, ki jo lahko izvajamo brez dobro razvite infrastrukture. V retrospektivnih raziskavah ugotavljajo, da lahko PD izvajamo varno pri hemodinamsko nestabilnih otrocih z večorgansko odpovedjo in inotropno podporo (4). Peritonealni dializni katetri omogočajo hitro in varno uvedbo zdravljenja brez potrebe po antikoagulacijskem zdravljenju. Po podatkih posebnih razlik v smrtnosti med PD in zunajtelesnimi metodami LNZ ni. Dovolj je podatkov, da lahko PD predlagamo kot primerno metodo LNZ pri ALO tako v revnejših kot tudi v bogatejših državah (5).

Hemodializa

Za hemodinamsko stabilne bolnike z ALO, ki se ne zdravijo v enoti za intenzivno terapijo (npr. intersticijski nefritis, rabdomioliza), je HD metoda izbire. Glavni razlog omejene uporabe HD pri ALO je tveganje hemodinamske ogroženosti (5). HD je pri ALO indicirana za zdravljenje življenje ogrožajoče hiperkalemije ali akutne zastrupitve (z ALO ali brez nje). Z napredkom postajajo kontinuirane metode učinkovite tudi za hitro odstranjevanje kalija in toksinov.

Kontinuirano LNZ (CRRT)

Kontinuirane metode se izvajajo 24 ur na dan. Odstranjevanje tekočin je počasnejše, dnevna odstranitev topljencev podobna kot pri HD. Tako omogočajo bolj svobodno uporabo tekočin (za zdravila in za prehranjevanje). Kljub tehnološkemu napredku v številnih državah za CRRT uporabljajo naprave za odrasle z velikim zunajtelesnim volumnom v sistemu.

AKUTNA PERITONEALNA DIALIZA PRI ALO

PD je zaradi relativno enostavne izvedbe in dostopnosti od nekdaj najbolj zaželeno metoda zdravljenja ALO pri otrocih. Žilni pristop ni potreben, kar je njena osnovna prednost. Pri majhnih otrocih je vzpostavitev žilnega pristopa lahko zahtevna. V primerjavi z odraslimi je površina peritonealne membrane otrok glede na telesno

težo večja, kar omogoča bolj učinkovit očištek krvi. PD je manj provnetna in nudi večjo hemodinamsko stabilnost, saj poteka kontinuirano, bolj fiziološko. Pomanjkljivost PD je nestanovitno odstranjevanje tekočin in topljencev, počasnejše odstranjevanje topljencev v primerjavi s HD ali CRRT ter uhajanje tekočine na mestu vstavitve PD katetra. PD lahko uporabimo tudi pri najmanjših novorojenčkih (6).

Fiziologija peritonealnega transporta

Peritonealni mezotel je 'živa' membrana, ki ločuje dializno raztopino, vtočeno v peritonealno votlino, od krvi v peritonealni mikrocirkulaciji. Edinstvena prehodnost peritonealne membrane omogoča dobre očiščke molekul, večjih od sečnine, lahko se odstranjujejo beljakovine do velikosti 50 kDa (4). Odstranjevanje delcev poteka z difuzijo, konvekcijo (ultrafiltracijo) in osmozo (7). Z difuzijo potujejo delci zaradi razlik v koncentraciji na vsaki strani membrane. Pri konvekciji potujejo delci skupaj z vodo. Voda zaradi hidrostatske ali osmotske sile prehaja preko polprepustne membrane. Prehajanje topljencev je odvisno od refleksijskega koeficienta membrane, ki je skoraj 1 za albumin in praktično 0 za sečnino. Osmotski agens pri PD je glukoza. Nizka absorpcija glukoze iz peritonealne votline omogoča osmotski učinek dializne tekočine in transport vode.

Za razliko od HD, pri kateri je polprepustna membrana standardizirana, je med posamezniki lahko funkcija peritonealne membrane različna. Poleg tega je učinkovita površina membrane tesno povezana s številom kapilar v peritoneju ter z deležem peritoneja, ki je v stiku z dializno raztopino. Povečanje količine vtočene dializne tekočine razpre peritonealno votlino in poveča njeno površino, kar lahko poviša transport preko membrane (8).

V primerjavi s HD je odstranjevanje sečnine pri PD počasnejše, se pa bolje odstranjujejo srednje velike molekule (5).

Peritonealni dializni kateter

Najpogosteje uporabljamo kirurško vstavljene katetre Tenckhoff. Kateter sestavljajo trije deli: znotrajperitonealni del, del v trebušni steni z enojnimi ali dvojnimi objemkami in zunajperitonealni del. Znotrajperitonealni del katetra ima lahko ravno ali ukrivljeno obliko. Ukrivljenost omogoča manjše bolečine pri vtoku dializata in manjše tveganje ovijanja omentuma okoli katetra. Bistvene razlike v delovanju med katetroma ni. Pomembno je, da je izstopišče dializnega katetra obrnjeno navzdol (9). Ob odsotnosti

kirurgov lahko ob bolniški postelji vstavimo začasni PD kateter po Seldingerjevi tehniki. V izrednih razmerah lahko vstavimo tudi centralne venske katetre, nazogastrične sonde, torakalne drene ali celo venske kanile (4). Na kateter navežemo priključek y za iztok tekočine. Zapleti ob vstavitvi PD katetra so krvavitev in okužbe, redko lahko pride do predrtja črevesa ali mehurja ob vstavitvi rigidnih (togih) katetrov. Perioperativno priporočamo antibiotično profilakso, navadno en odmerek cefazolina.

Dializna tekočina

V standardnih raztopinah je osmotski agens glukoza v treh različnih koncentracijah oziroma hiperosmolarnostih (1,36 %; 2,27 %; 3,86 %). Kot pufer vsebujejo laktat ali bikarbonat. V primeru napredujoče acidoze kljub PD je bolje, da uporabimo bikarbonatno raztopino (jetrna okvara, majhni dojenčki). Fiziološke (nevtralen pH, bikarbonatni pufer) raztopine glukoze omogočajo dolgoročno ohranitev peritonealne membrane ter zmanjšajo bolečino ob vtoku raztopine. S povečevanjem osmotskega gradienta čez peritonealno membrano oz. s povečevanjem koncentracije glukoze navadno dosežemo bolj učinkovito odstranjevanje vode (8). Heparin dodajamo dializni raztopini vsaj 48–72 ur, da preprečimo zamašitev katetra s fibrinskimi strdki. Lahko ga dodajamo tudi dlje, če opažamo fibrin (5).

Če nimamo na voljo dializne tekočine (npr. države v razvoju), jo pripravimo sami, npr. z Ringerjevim laktatom in dodatkom 50 % glukoze (npr. za pripravo dializne raztopine 1,5 % glukoze damo 30 ml 50 % glukoze v 1 liter Ringerjevega laktata) (4).

Predpis akutne peritonealne dialize

Pri akutni PD za razliko od kronične PD navadno z LNZ pričnemo kmalu po vstavitvi katetra. Ob uvedbi zdravljenja s PD lahko pride do krvnih strdkov in fibrina, ki lahko zamašijo PD kateter. Dokler se izpirek po vstavitvi ne zbistri, dializni raztopini dodajamo heparin v odmerku 500 IE/l (5).

S skrajšanjem časa celjenja rane po vstavitvi katetra je prisotno večje tveganje uhajanja tekočine, zato sprva uporabljamo raztopine z nižjo vsebnostjo glukoze in manjše vtočne volumne (10 ml/kg). Vtočne volumne postopno povečujemo. Če je potekala vstavitve peritonealnega katetra brez zapletov, lahko vtočni volumen v naslednjih dneh povišamo na 20–35 ml/kg (5).

En cikel PD (čas menjave) je sestavljen iz časa vtoka dializne tekočine, časa kopeli in časa iztoka.

V akutnih primerih je čas cikla navadno zelo kratek (60 minut; čas vtoka 5–10 minut, kopel 40–50 minut in iztok 5–10 minut) (4). Pri zelo kratkih ciklih je odstranjevanje vode večje od odstranjevanja topljencev (5). Učinkovitost PD je sorazmerna s časom kopeli. UF lahko povečamo z uporabo dializata z večjo vsebnostjo glukoze, s krajšim časom kopeli ter večjim številom kopeli (9). Očistek lahko povečamo z višjim volumnom vtočene tekočine, kar poveča tveganje uhajanja tekočine ob katetru. Dializatu lahko dodamo kalij in fosfor, da preprečimo hipokalemijo ali hipofosfatemijo, ki se lahko pojavita ob daljših izmenjavah (5).

Glukoza se postopno absorbira iz dializata, po določenem času pa pride do vračanja tekočine v kapilare. Ta čas je odvisen od lastnosti peritoneja, kar lahko opredelimo s standardiziranimi testi. Bolnike lahko razdelimo na hitre prenašalce in počasne prenašalce. Kratke izmenjave so indicirane pri hitrih prenašalcih, daljši čas kopeli je predviden pri normalnih prenašalcih.

Z majhnimi vtočnimi volumni lahko ročno PD izvajamo 24 ur na dan. Čeprav so avtomatski izmenjevalci namenjeni za kronično uporabo, jih lahko uporabljamo tudi v enotah pediatrične intenzivne terapije za razbremenitev osebja in spremljanje volumna tekočin (5).

Pri PD je ultrafiltracija lahko nepredvidljiva ter s tem odstranjevanje tekočin manj natančno, kar lahko vodi v dehidracijo in dodatno poškodbo ledvic. Potrebno je spremljanje ultrafiltracije in tekočinske bilance.

Pri dehidraciji (gastroenteritis) prilagodimo predpis PD (skrajšamo čas zdravljenja, podaljšamo čas kopeli, minimiziramo vsebnost glukoze itd.) (4).

Zapleti

Okužbe

Pojavijo se lahko okužbe izstopnega mesta katetra, okužbe tuneliziranega dela katetra in peritonitis.

Resnejši zaplet je peritonitis. Okužbe zunanega in podkožnega dela katetra lahko vodijo do peritonitisa, zato je potrebna rutinska nega z rednimi nanosi antibiotičnih učinkovin, kot sta mupirocin ali gentamicin. Po vstavitvi katetra moramo enkrat tedensko sterilno menjavati obveze na izstopnem mestu katetra, dokler izstopna rana lepo ne zaceli. Možnost okužbe je manjša, če kateter obrnemo navzdol in na mestu izstopišča katetra ne dajemo živov (5). Večino peritonitsov povzročajo po Gramu pozitivni mikroorganizmi, najpogosteje koagulazno negativni stafilokoki in *Staphylococcus aureus*, ki kolonizirajo kožo, kar kaže na pomembnost ustreznega rokovanja s

katetrom (5). Med po Gramu negativnimi povzročitelji so najpogostejše koliformne bakterije, ki se lahko prenašajo z dotikom ali transluminalno ob prebavnih boleznih, kot so okužbe ali ishemija. Približno 10–20 % primerov peritonitisa je neinfekcijskih (10). V primerjavi s kirurškimi ali spontanimi peritonitisi so peritonitisi pri PD redko povezani z bakteriemijo (10). Okužbe z glivami se lahko pojavijo pri uporabi sistemskih antibiotikov. Peritonitis navadno zdravimo z antibiotiki intraperitonealno, okužbe katetra ali izstopnega mesta pa peroralno (5,10). Pri večini okužb je trajanje zdravljenja peritonitisa 2–3 tedne. Ob hujšem poteku ali povzročiteljih, kot so glive in *Pseudomonas*, kateter odstranimo. Ob daljšem prejemanju antibiotikov priporočamo uporabo antimikotikov, npr. nistatin.

Mehanski zapleti

Mehanski zapleti so podobni kot pri kronični PD. Pride lahko do uhajanja tekočine ob katetru, subkutano ali v plevralni prostor (5).

Kateter se pogosto zamaši, kar se ponavadi kaže s počasnim iztokom in nepopolnim praznjenjem. V večini primerov je to povezano z zaprtjem, kar odpravimo z odvajali, kot je laktuloza ali polietilenglikol. Težave z iztokom so lahko povezane s premikom konice katetra, zaprtjem katetra s fibrinom ali koagulom ali z ovitjem pečice. Zaradi povišanega tlaka v trebuhu lahko nastanejo hernije.

Ostali zapleti

Ob uporabi raztopin z visoko vsebnostjo glukoze lahko nastopi hiperglikemija. Zaradi uhajanja beljakovin med PD se lahko pojavi podhranjenost. Lahko se pojavijo motnje v serumski koncentraciji natrija. Če dializna tekočina ni ustrezno ogreta, lahko pride do hipotermije.

Načeloma bolniki PD dobro prenašajo. Bolniki z dihalno stisko ali dojenčki s hujšim gastroezofagealnim refluksom lahko slabše prenašajo večje vtočne volumne (4).

AKUTNA INTERMITENTNA HEMODIALIZA PRI ALO

Kljub trendu uporabe CRRT se akutne intermitentne hemodialize pri zdravljenju ALO poslužujemo pri življenju ogrožajočih stanjih, kot so huda hiperkalemija in zastrupitve ter pri nekritično bolnih otrocih z ALO (5). Med HD se kri prečiščuje večinoma z difuzijo, v manjši meri pa s konvekcijo, medtem ko odtegnitev vode poteka z ultrafiltracijo. Hemodiafiltracija (HDF) je hibridna metoda, pri kateri v dializatorju hkrati poteka transport topljencev z difuzijo in konvekcijo.

Prednosti HD v primerjavi s PD so npr. takojšen pričetek zdravljenja po vstavitvi katetra, večji očitki, natančna določitev hitrosti ultrafiltracije in stalno prilagajanje (5).

Pomanjkljivosti sta potreba po antikoagulaciji in tveganje hemodinamske nestabilnosti ob pričetku zdravljenja.

Žilni pristop

Običajno za akutno HD uporabljamo katetre za kratkotrajno uporabo brez podkožne objemke, ki jih lahko vstavi zdravnik intenzivist ali anesteziolog (11). Pri vstavljanju HD katetrov uporabljamo Seldingerjevo tehniko z vodilno žico. Pri otrocih za kronično HD v zadnjih letih pogosteje uporabljamo tunelizirane katetre s podkožno objemko (11), ki imajo bistveno daljšo 'življenjsko dobo' in manjše tveganje okužbe. Ker je koagulacija krvi v zunajtelesnem sistemu največkrat posledica majhnega krvnega pretoka, potrebujemo dializni žilni kateter (dvolumenski) velikosti vsaj 6 Fr, ki je glede na premer centralnih ven pri novorojenčku pogosto prevelik in lahko privede do venske tromboze (11). Vstavljamo jih predvsem v desno jugularno veno, pri bolnikih, ki ne vstajajo in bolnikih s tveganjem krvavitve pa v stegensko veno. Vstavljanju v podključnično veno se zaradi zožitev in okluzij podključničnih ven izogibamo. Stegenska kateterizacija dojenčkov in majhnih otrok je povezana z več zapleti kot npr. tromboza in je manj zaželjena (8).

Predpis akutne intermitentne hemodialize

Predpis je podoben kot pri kronični hemodializi. Če hemodializo izvajamo zunaj dializne enote, je potreben dostop do vode in do prenosnih naprav za reverzno osmozo (12).

Izbrati moramo tip dializatorja, tip cevi (odrasle, otroške, neonatalne), polnitev dializnega cevja (*angl.* priming) sistema (kri, 5 % albumini/količina), sestavo dializata, pretok dializata, pretok krvi, temperaturo dializata, trajanje zdravljenja, cilj ultrafiltracije in antikoagulacijo.

Izbira dializatorja

Dializator ali hemofilter pogosto imenujemo 'umetna ledvica'. Sestavljen je iz tisočih majhnih luknjastih vlaken, skozi katere teče kri. Toka krvi in dializata skozi polprepustno membrano sta si nasprotna. Tako vzdržujemo visok gradient za izmenjavo molekul z difuzijo. Pore so prepustne za topljence, ki niso vezani na beljakovine ter imajo molekularno težo < 40.000 Daltonov (13). Filter izberemo glede na telesno težo oz. telesno površino bolnika (11). V večini primerov uporabljamo sintetične filtre/membrane, ki

so bolj biokompatibilni, imajo možnosti boljše ultrafiltracije ter očitka predvsem srednje velikih molekul (5). Sintetični filtri so manj trombogeni, kar omogoča HD tudi brez heparina, če je indicirana. Te membrane uporabljamo tudi pri hemofiltraciji. Njihova pomanjkljivost je višja cena.

Dializna raztopina (dializat)

Izbira dializne raztopine je podobna kot pri kronični HD. Elektrolitsko sestavo dializata moramo skrbno izbrati, saj lahko večji premiki elektrolitov (posebej kalija) povzročajo aritmije (5). Kot bazo ponavadi izberemo bikarbonat. Sestava je načeloma podobna sestavi krvi. Primer sestave dializne raztopine: bikarbonat 25 mM, natrij 145 mM, kalij 3,5 mM, kalcij 1,5 mM (3,0 mEq/l), magnezij 0,375 mM (0,75 mEq/l), glukoza 5,5 mM, fosfat 0 (2).

Trajanje in frekvenca intermitentne hemodialize

Klasično HD izvajamo 3–5 ur trikrat na teden, torej vsak drugi dan, lahko tudi vsakodnevno, odvisno od katabolnih zahtev, elektrolitskih motenj in volumnskega statusa (3). Intenzivnost HD lahko prilagodimo glede na zmnožek očitka kreatinina (K) in časa trajanja dialize (t), normaliziranega na volumen razporeditve sečnine (Vurea) (približen predvidenemu volumnu tekočine v telesu): (Kt/Vurea) ali s spremembo števila dializ. Kt/Vurea naj bi znašal $\geq 1,2$ na posamezno dializo (2,3).

Tekočina za polnitev

Če zunajtelesni volumen (*angl.* extracorporeal volume, ECV) presega 10–15 % celotnega volumna krvi (*angl.* total blood volume, TBV), je načeloma potrebna polnitev (priming) dializnega cevja s krvjo. Uporabimo lahko koncentrirane eritrocite, predelane do hematokrita 30 % zaradi preprečevanja strjevanja krvi v sistemu ter nezaželene rasti hemoglobina pri bolniku (5).

Na splošno pri ECV/TBV < 10 % bolniki načeloma dobro prenašajo priming s fiziološko raztopino. Trenutno večina naprav za dojenčke vsebuje > 10 % ECV. Ko je ECV 10–15 % TBV, lahko uporabimo priming s 5 % albumini. Priming s krvjo je lahko potreben, ko je ECV > 15 % TBV ali pri katerem koli bolniku, ki ni dovolj stabilen za priming s fiziološko raztopino ali albumini (2).

Antikoagulacija

Strjevanje krvi med HD povzroči izgubo krvi ter zmanjša učinkovitost dialize zaradi zmanjšanja površine učinkovitih vlaken dializatorja. Za preprečevanje strjevanja krvi v dializnem sistemu ponavadi uporabljamo regionalno antikoagulacijo s citratom ali sistemsko z nefrakcioniranim heparinom. Ponavadi damo heparin v bolusu (bolnik s telesno težo > 10 kg) ali v kontinuirani infuziji (bolnik s

telesno teža < 10 kg) (5). Porast tlaka v zunajtelesnem sistemu ob normalno prehodnem kanalu je lahko znak strjevanja krvi. V tem primeru HD ustavimo, preden pride do popolne koagulacije v sistemu, ter bolniku vrnemo čim več krvi (če ni bil opravljen priming). Pri regionalni antikoagulaciji dovajamo antikoagulant (citrat) v sistem pred dializatorjem, nevtralizirajoči agens (kalcij) pa v dializni sistem za dializatorjem. Citrat veže kalcij, z nižanjem vrednosti kalcija v krvi pa dobimo sistem z nizkim strjevanjem krvi. Hitrost infuzije citrata je navadno 1,5-kratnik hitrosti pretoka krvi (12). Zapleti citratne dialize so lahko hipokalcemija ali presnovna alkalozna zaradi metabolizma citrata v bikarbonat. HD lahko uspešno izvajamo tudi brez antikoagulacije (z izpiranjem s fiziološko raztopino pred filtrom ali brez izpiranja), pri čemer bo imel sistem verjetno dosti krajšo življenjsko dobo (visoka stopnja strjevanja krvi) (12). Izsledki raziskav pri odraslih in otrocih kažejo, da ni razlik v smrtnosti, je pa verjetnost daljše uporabe sistema pri uporabi citratne antikoagulacije, pri antikoagulaciji s heparinom pa je višja stopnja krvavitev (12).

Zaradi bolj enostavnega dajanja v enkratnem odmerku je popularna uporaba nizkomolekularnega heparina. Učinkovitost spremljamo z ravni anti Xa. Razpolovni čas nizkomolekularnih heparinov se pri ALO podaljša, težje pa tudi spremljamo antikoagulantni učinek (13).

Pretok krvi in dializata

Pri HD hitrost pretoka krvi neposredno vpliva na očišček. Za učinkovito dializo in ustrezen očišček sečnine najpogosteje zadošča pretok krvi 5 ml/kg TT/min (6–8 ml/kg TT/min) (11). Minimalni pretok krvi je 25 ml/min, maksimalni pa 500 ml/min (12). Maksimalni pretok krvi je odvisen od žilnega pristopa. Dvolumenski hemodializni kateter (> 12 Fr) zagotavlja pretok krvi vsaj 200 ml/min (11), medtem ko katetri z manjšim kalibrom lahko zagotovijo pretok krvi samo 75–100 ml/min. Pri odraslih je pretok krvi med HD običajno 250–300 ml/min (3).

Za novorojenčke natančnih priporočil za pretok krvi ni. Predpišemo začetni pretok, ki preprečuje strjevanje krvi (12).

Hitrost dializne raztopine je nastavljena na standardno vrednost 500 ml/min.

Ultrafiltracija

Ultrafiltracija je proces, s katerim iz krvi odstranjujemo tekočino preko mikropor filtra. Gonilna sila v tem procesu je tlačni gradient. Med posamezno HD zaradi zagotavljanja hemodinamske stabilnosti z ultrafiltracijo ne odvezamo več kot 5 % telesne teže (12).

SLED

SLED (*angl.* standard low-efficiency dialysis) je intermitentna dializa, ki jo izvajamo dlje. Veliko je pozitivnih podatkov o uporabi te metode pri odraslih bolnikih, manj pri otrocih. Uporabljamo klasične HD naprave z nižjim pretokom krvi in dializata v daljšem časovnem obdobju (10–12 ur) (8). Po zadnjih dokazih lahko rečemo, da je SLED pri odraslih vsaj tako učinkovita kot CRRT. Vse več je dokazov za dobro učinkovitost tudi pri otrocih (12).

KONTINUIRANE METODE LNZ PRI ALO

Zdravljenje kritično bolnih, hemodinamsko nestabilnih bolnikov v enotah intenzivne terapije je navadno zahtevno zdraviti s konvencionalnimi dializnimi metodami (5). Intermitentni premiki tekočin in topljencev imajo lahko pri takšnih bolnikih negativne posledice, kot so hipotenzija in aritmije. Pri kritično bolnih je pogosto potreben nujen vnos tekočin že s terapijo in hranjenjem. Zato se pri kritično bolnih poslužujemo kontinuiranih metod (CRRT) LNZ.

Po definiciji je CRRT vsaka oblika LNZ, ki jo izvajamo 24 ur dnevno. Teoretično so to zunajtelesne metode, v to skupino pa lahko vključimo tudi PD.

Pri prvih otrocih, zdravljenih s CRRT v 80. letih prejšnjega stoletja, smo uporabljali kontinuirano arteriovensko hemofiltracijo (CAVH). Pretok krvi skozi cevje je temeljil na tlačnem gradientu arteriovenskega sistema. Kasnejši tehnološki napredek je nadomestil CAVH z bolj varno uporabo CRRT.

Oblike CRRT lahko razdelimo glede na način odstranjevanja topljencev. Pri kontinuirani venovenski hemofiltraciji (CVVH) poteka transport topljencev s konvekcijo, pri kontinuirani venovenski hemodializi (CVVHD) z difuzijo, pri kontinuirani venovenski hemodiafiltraciji (CVVHDF) s kombinacijo obeh.

CVVHD je podobna klasični intermitentni HD ter omogoča večjo stabilnost bolnikov s počasnim premikom tekočin in topljencev, kar dosežemo z manjšimi pretoki krvi in dializata. Ob CVVH nastaja veliko ultrafiltrata (20–25 ml/kg/h) (12,13), ki ima podobno sestavo kot plazma. Izgube moramo nadomestiti z uravnoteženo raztopino elektrolitov glede na željeno končno odtegnitev tekočin in elektrolitov. Obstaja veliko komercialnih dializnih in nadomestnih tekočin, ki jih lahko pripravimo tudi samostojno. Pufer je ponavadi bikarbonat ali citrat.

Teoretično naj bi CVVH in CVVHDF, ki zagotavljata odstranjevanje srednje velikih molekul s konvekcijo, imela prednost pred CVVHD, zaradi odstranjevanja vnetnih

molekul (npr. ob sepsi). Trenutno je malo podatkov, ki bi omenjeno tudi podpirali, različni centri pa imajo različne prakse za uporabo konvekcijskih metod pri hudih vnetnih stanjih (5).

Optimalnega dializnega zdravljenja ALO ne poznamo. Izvajamo lahko 3-krat tedensko intermitentno HD, dnevno HD, CVVH, CVVHD in CVVHDF ali SLED (3). Ob pomanjkanju podatkov, ki bi govorili izrecno v prid eni izmed omenjenih metod, je izbira odvisna od lokalnih možnosti (cena in dostopnost opreme) in od dostopnosti ustreznega osebja (potreba po velikem številu intenzivnega osebja) (12).

Zgodovinsko so programi v intenzivnih enotah uporabljali odstranjevanje s konvekcijo, programi na nefrologiji pa odstranjevanje z difuzijo (12). Primernejša metoda je vprašljiva. Dokazi kažejo, da ima pri bolnikih z visoko vsebnostjo vnetnih citokinov, kot so bolniki po presaditvi kostnega mozga ali ob sepsi, konvekcija prednost pred difuzijo (12).

Naprave za CRRT

Uporaba naprav za CRRT je pri majhnih otrocih pogosto omejena. Eden glavnih vzrokov je uporaba CRRT filtrov, ki imajo visoko razmerje ECV/TBV. Najpogosteje uporabljene naprave (npr. Prismaflex z M60 filtrom) imajo ECV približno 93 ml. To je razlog, da veliko centrov CRRT pri dojenčkih ne izvaja. Obstajajo manjše CRRT naprave, s katerimi lahko dosežemo zadosten pretok krvi z dosti manjšimi katetri (12). Večina jih uporablja brez večjih težav tudi pri zelo majhnih kritično bolnih dojenčkih.

»The newcastle infant dialysis ultrafiltration system« (Nidus) ima ECV 10 ml in omogoča kontinuirano ali intermitentno HD s 4-frenčnim enolumenskim katetrom (12).

Pri napravi »Cardio-renal pediatric dialysis emergency machine« (Carpediem) so možni volumni 27 ml, 34 ml in 45 ml za filtre s površino 0,075 m², 0,15 m² in 0,25 m² (12). Za zagotovitev pretoka krvi za to napravo lahko uporabimo dvolumenski 4,5 frenčni kateter. Pretok krvi lahko titriramo od 2–40 ml/minuto (12).

Predpis CRRT

Načela so podobna kot pri intermitentni HD, zaradi počasnejšega odstranjevanja vode in topljencev pa so manjši pretoki krvi in dializata.

Pretok krvi

Za razliko od intermitentne HD pretok krvi pri CRRT ne vpliva bistveno na očistek topljencev (12). Pretok krvi je

2–10 ml/kg/min. Navadno je minimalen pretok krvi 50 ml/min pri bolnikih < 11 kg (pri nekaterih tudi 30 ml/min), pri večjih otrocih pa do 150 ml/min (12).

Zgodovinsko je pretok krvi znašal 3–5 ml/kg/min. V praksi pretok krvi nastavimo na maksimalni pretok, ki ga dovoljuje žilni pristop (12).

Pretok dializata je 10–30 ml/min (8).

Ultrafiltracija

Odstranjevanje tekočin je navadno primarni cilj CRRT. Za zagotavljanje ničelne urne tekočinske bilance otroka mora biti predpisana stopnja ultrafiltracije (ml/h) enaka urnemu vnosu vseh tekočin (npr. zdravila, hrana). Pri odločitvi o negativni bilanci (ml/h) pri kritično bolnih otrocih moramo upoštevati hemodinamsko stabilnost (ter verjetnost toleriranja negativne bilance) ter potrebo po nujni odstranitvi tekočine (npr. hud pljučni edem z znižano oksigenacijo). Na splošno naj pri nestabilnih bolnikih na CRRT dnevna negativna bilanca ne bi bila višja od 3–5 % TT in 1–2 ml/kg/h (12).

Zapleti CRRT in hemodialize

Zapleti s katetrom

So najpogostejši pri novorojenčkih in največkrat povezani z vstavitvijo (krvavitev, okužba) (12).

Hipotermija

Pomembno je preprečevanje hipotermije, saj lahko hitro nastopi pri otrocih na CRRT. Ogrevanje krvi v zunajtelesnem krogu mora biti pri najmanjših otrocih rutinsko.

Hipotenzija

Hipotenzija je pomemben zaplet, ki se pojavlja pri 30 % otrok kmalu pa začetku zdravljenja (5). Hipotenzija je pogostejša pri intermitentni akutni HD. Hipotenzivne epizode lahko vplivajo na učinkovitost dialize in na prekrvavitev ledvic ter tako upočasnijo povrnitev ledvične funkcije. Ključnega pomena je priming s krvjo ter izogibanje prekomerne ultrafiltracije. Za preprečevanje hipotenzije moramo skrbno spremljati znotrajžilni volumen, predpisati realno ultrafiltracijo, podaljšati čas dialize, da zmanjšamo stopnjo ultrafiltracije, povišati koncentracijo natrija v dializatu ter morda znižati temperaturo dializata (14). Do hipotenzije med dializo lahko pride tudi pri bolnikih brez predvidene ultrafiltracije. Razlog za to ni čisto jasen, a je verjetno povezan s hemodinamsko nestabilnostjo ob hitrih izmenjavah topljencev ob visoko pretočnih ali visoko učinkovitih filterjih, ter ob tem zunajceličnih in znotrajceličnih premikih vode (14).

Reakcija na dializator (membrano)

Nesintetični filtri iz celuloze so nebiokompatibilni in lahko aktivirajo komplement po alternativni poti ter s tem aglutinacijo levkocitov in sproščanje citokinov, kar lahko privede do hipotenzije (14). V praksi večinoma uporabljamo sintetične filtre.

Elektrolitske motnje

Med CRRT sčasoma pride do ravnovesja med vrednostjo serumskih elektrolitov in izbrano dializno/nadomestno tekočino. Pomembno je spremljanje elektrolitov, saj lahko pride do hude hipokalemije, hipofosfatemije in hipomagnezemije (12).

Disekvilibrijski sindrom

Akutna intermitentna HD poteka v kratkem časovnem okviru, zato hitro zmanjšanje vrednosti sečnine lahko povzroči disekvilibrijski sindrom (glavobol, možganski edem, konvulzije ter potencialno smrt). Čeprav je največje tveganje za disekvilibrijski sindrom pri bolnikih s KLB, so lahko ogroženi bolniki z ALO (posebej ob počasnem napredovanju bolezni) in visoko koncentracijo sečnine (npr. > 30 mmol/l) ali tveganjem za možganski edem zaradi osnovne bolezni (12,14). Prav zato se moramo izogniti hitremu znižanju sečnine v prvih dveh do treh ciklih HD.

Ostali zapleti

Pri metodah, ki uporabljajo visokopretočne membrane, lahko teoretično pride do povečane izgube hranilnih snovi. Izgubljajo se lahko vodotopni vitamini, elementi v sledovih, aminokisliline in beljakovine (12).

Med CRRT se izgubi 30 % aminokislin. Veliko protokolov ne zajema ciljne vrednosti vnosa beljakovin 2 g/kg dnevno, pri bolnikih na CRRT bi verjetno lahko merili na 4 g/kg (12).

Vazopresorji so tipično malo vezani na beljakovine in imajo majhno molekulsko maso, zato se tudi hitro odstranjujejo. Tako je ob pričetku zdravljenja lahko potrebno zvišanje odmerka adrenalina, noradrenalina, dopamina in dobutamina. Ni pa nenavadno, da lahko nekaj ur po pričetku CRRT odmerki vazopresorjev zaradi hemodinamske stabilnosti znižujemo.

Pri otrocih, ki se zdravijo s CRRT daljši čas in so imobilizirani na postelji, lahko pride zmanjšanja kostne gostote in zlomov (12).

ZAKLJUČEK

Z napredkom medicine in zdravljenjem kritičnih stanj se v sodobnem času tudi pri najmanjših otrocih vse bolj pogosto srečujemo z akutno ledvično odpovedjo in

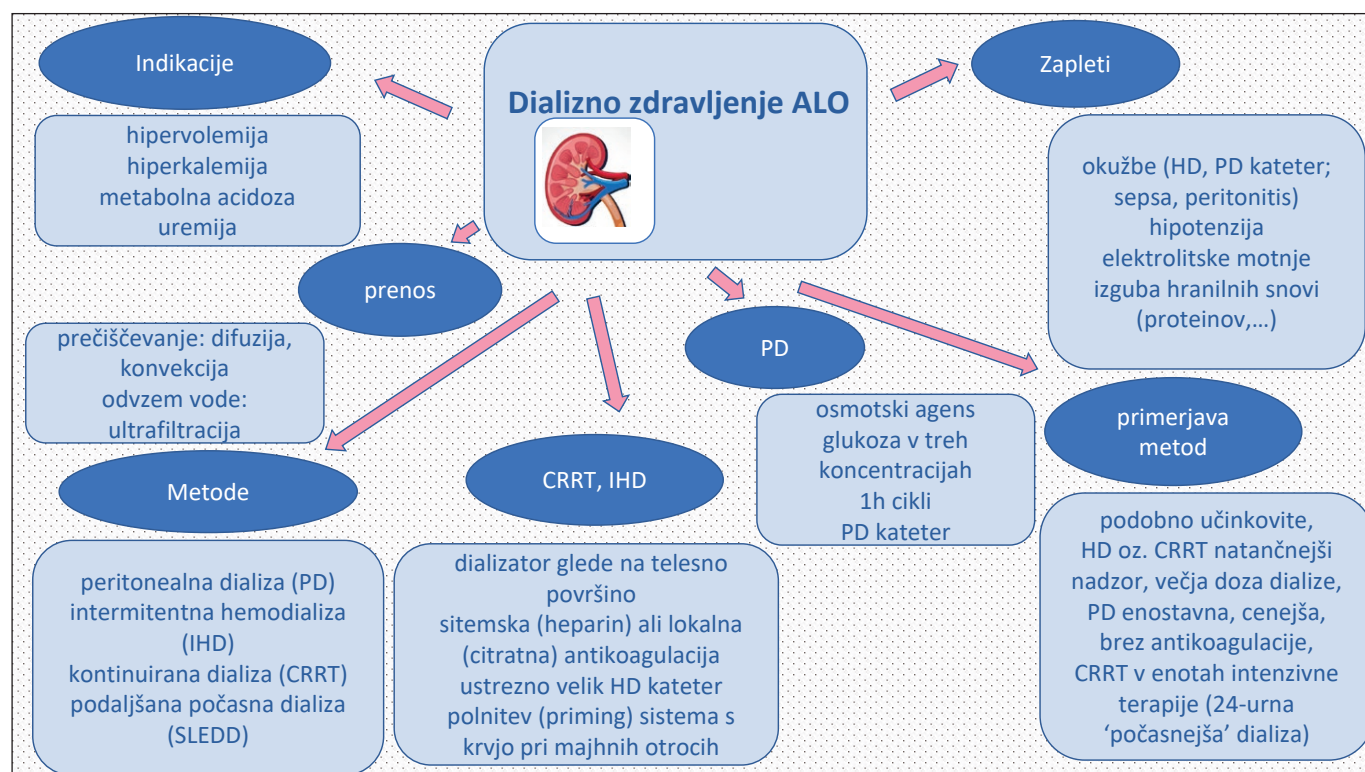
uspešnim dializnim zdravljenjem. Pred uvedbo zdravljenja z dializo moramo pretehtati potencialne koristi in tveganja za posameznega bolnika. Za dializno zdravljenje ALO lahko uporabimo vse znane dializne metode. Ob pomanjkanju podatkov, ki bi govorili izrecno v prid eni izmed njih, je izbira metode odvisna od lokalnih možnosti in razpoložljivosti osebja.

LITERATURA

1. Sethi SK, Bunchman T, Chakraborty R, Raina R. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney Res Clin Pract.* 2021; 40: 40–51.
2. Sethi SK, Raina R, McCulloch M, Bunchmann TE, eds. *Critical pediatric nephrology and dialysis: a practical handbook.* Singapore: Springer; 2019. p. 3–35.
3. Weisbord SD, Palvesky PM. Prevention and management of acute kidney injury. In: Chertow GM, Luyck VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, Yu ASL, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 940–77.
4. Warady BA, Sschaefter F, Aleander SR, eds. *Pediatric dialysis case studies. A practical guide to patient care.* Cham: Springer; 2017. p. 19–44.
5. Ulrich EH, Selewski D, Zappitelli M. Diagnosis and treatment of acute kidney injury in children and adolescents. In: Warady BA, Alexander SR, Schaefer F, eds. *Pediatric dialysis.* 3rd ed. Cham: Springer; 2021. p. 827–59.
6. Novljan G, Battelino N, Peršič V. Odločitev o začetku in načinu dializnega zdravljenja otrok z akutno ledvično okvaro. In: Fister P, Levart T, Vidmar I, Vuličević I, eds. *Kritično bolan otrok 2022.* Ljubljana: Medicinska Fakulteta; 2022. p. 147–69.
7. Wilcox CS, Choi M, Segal MS, Chen WW L, Williams. *Handbook of nephrology and hypertension.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023. p. 325–53.
8. Davison A, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2016. p. 2176–217.
9. Silič K, Novljan G. Akutna peritonealna dializa pri otrocih – načela, izvedba in zapleti. In: Fister P, Levart T, Vidmar I, Vuličević I, eds. *Kritično bolan otrok 2022.* Ljubljana: Medicinska Fakulteta; 2022. p. 147–69.
10. Correa-Roter R, Mehrotta R, Saxena AB. Peritoneal dialysis. In: Chertow GM, Luyck VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, Yu ASL, eds. *Brenner and Rector's the kidney.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2094–118.
11. Battelino N, Peršič V. Akutna hemodializa. In: Fister P, Levart T, Vidmar I, Vuličević I, eds. *Kritično bolan otrok 2022.* Ljubljana: Medicinska Fakulteta; 2022. p. 147–69.
12. Schaefer F, Symons JM. Technical aspects of hemodialysis in children. In: Warady BA, Alexander SR, Schaefer F, eds. *Pediatric dialysis.* 3rd ed. Cham: Springer; 2021. p. 341–55.
13. Hashmi MA, Greenberg KI. Hemodialysis and continuous therapies. In: Wilcox CS, Choi M, Segal MS, Chen L, Williams WW, eds. *Handbook of nephrology and hypertension.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023. p. 327–36.
14. Yeun JY, Young B, Depner TA, Chin AA. Hemodialysis. In: Chertow GM, Luyck VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, Yu ASL, eds. *Brenner and Rector's the Kidney.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2038–93.

Avtor za dopisovanje:
 Mladen Crnobrnja, dr. med.
 Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
 Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo
 Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
 e-mail: mladencr@gmail.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



PREPREČEVANJE IN OBRAVNAVA AKUTNE LEDVIČNE OKVARE OTROK NA RAVNI PRIMARNE PEDIATRIJE

PREVENTION AND TREATMENT OF PAEDIATRIC ACUTE KIDNEY INJURY IN PRIMARY CARE PAEDIATRICS

Špela Žnidaršič Reljič

Služba za zdravstveno varstvo šolskih otrok in mladine, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor

IZVLEČEK

Akutna ledvična okvara (ALO) je kompleksen in pogost klinični sindrom, ki je povezan s povečanima obolevnostjo in umrljivostjo otrok ter z razvojem kroničnih ledvičnih sprememb. Za ALO je značilno nenadno zmanjšanje delovanja ledvic – od diskretnih sprememb biokemijskih označevalcev do odpovedi ledvic, ki zahteva podporno ledvično zdravljenje. Otroci in mladostniki lahko razvijejo ALO v domačem okolju, na splošnih oddelkih bolnišnic ali v enotah intenzivne terapije. Epidemiološki podatki kažejo, da se pogosto začne v domačem okolju, saj ima že ob sprejemu znake ALO velik delež hospitaliziranih otrok z ALO. V zadnjih letih je v opredelitvi in napovedi ALO zaznati znaten napredek, ki omogoča zgodnje preventivne ukrepe pri otrocih z visokim tveganjem, kar dokazano zmanjšuje pojavnost ALO. Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo ključno vlogo pri preventivnih dejavnostih, zgodnjem prepoznavanju ALO otrok in mladostnikov ter pri pravočasni in ustrezni napotitvi na sekundarno ali terciarno raven obravnave. Sodelujemo tudi pri nadaljnjem spremljanju bolezni, preprečevanju zapletov in obravnavi drugih bolezni. Prepoznati moramo populacijo zdravih in bolnih otrok s povečanim tveganjem ALO, spremljati njihovo ledvično funkcijo in izvajati preventivne ukrepe za zmanjšanje njene pojavnosti. Bistvenega pomena za izboljšanje obravnave in zmanjšanje pojavnosti ALO sta ozaveščanje in izobraževanje tako bolnikov in njihovih družin kot zdravstvenega osebja na vseh ravneh zdravstvenega varstva.

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, otrok, primarna pediatrija, preventivni ukrepi, obravnava, dejavniki tveganja.*

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a complex and common clinical syndrome that is associated with increased mortality and morbidity, including the development of chronic renal sequelae. AKI is defined as the sudden reduction in renal function that can range from discrete changes in biochemical markers to kidney failure requiring renal replacement therapy. Children and adolescents can develop AKI in the community, in general hospital wards, or intensive care units. Epidemiological data show that a large proportion of children hospitalised with AKI present with signs of AKI at admission, suggesting that AKI often begins in the community. In recent years, significant advances have been made in the definition and prediction of AKI, allowing early preventive measures in high-risk children that are now proven to reduce the incidence of AKI. As primary care paediatricians and school doctors, we play a key role in prevention, in the early recognition of AKI in children and adolescents, prompt and appropriate referral to secondary or tertiary level care, and we also participate in the continuation of disease management, prevention of complications and treatment of other diseases. We must identify healthy and sick children at risk of AKI and implement monitoring and preventive interventions to decrease the incidence of AKI. Raising awareness and education about AKI for patients and families and medical staff at all levels of healthcare is essential to improve the treatment and decrease the incidence of AKI.

Key words: *acute kidney injury, child, primary care paediatrics, preventive measures, treatment, risk factors.*

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) je kompleksen in pogost klinični sindrom, ki je povezan s povečanima obolenostjo in umrljivostjo otrok ter z razvojem kroničnih ledvičnih sprememb (1). ALO poveča tveganje kronične ledvične bolezni (KLB) in smrti, podaljša trajanje bolnišničnega zdravljenja ter poviša stroške zdravljenja (2).

Za ALO je značilno nenadno zmanjšanje delovanja ledvic – od diskretnih sprememb biokemijskih označevalcev do odpovedi ledvic, ki zahteva podporno ledvično zdravljenje (3). Opredeljena je kot zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije (GFR), ki se kaže z zvišanjem izhodiščne vrednosti ali s povišano vrednostjo serumskega kreatinina in/ali zmanjšanjem izločanja seča (4).

Natančni pojavnost (incidenca) in razširjenost (prevalenca) ALO otrok in mladostnikov nista znani, predvsem zaradi pomanjkanja poenoteni priporočil pri opredelitvi bolezni v objavljenih raziskavah. Pojavnost se razlikuje glede na uporabljeno opredelitev in glede na geografsko lego (5). V razvitih državah se pojavlja pri približno 27 % kritično bolnih in vsaj 5 % nekritično bolnih bolnišnično zdravljenih otrok ter je pogost pediatrični problem (6,7). Otroci in mladostniki lahko razvijejo ALO v domačem okolju, na splošnih oddelkih bolnišnic ali v enotah intenzivne terapije (8). Z raziskavo Parikha in sodelavcev na vzorcu 1,5 milijona otrok, obravnavanih v letih 2008–2016 v zdravstvenem sistemu Kaiser Permanente Northern California, so ugotovili, da je pojavnost doma pridobljene ALO v razvitem svetu približno 0,7 primerov na 1000 otrok – starostno vezane populacije. Dokazali so, da je pojavnost ALO med bolnišnično zdravljenimi otroki bistveno večja in se je s 6 % v letu 2008 povečala na 8,8 % v letu 2016. Dve tretjini otrok z ALO nista bili obravnavani v pediatričnih enotah intenzivne terapije (PEIT) (9). Nedavni epidemiološki podatki kažejo, da se ALO pogosto začne v domačem okolju, saj ima velik delež bolnišnično zdravljenih otrok z ALO že ob sprejemu znake ALO. V multicentrični prospektivni raziskavi »The ISN Oby25 Global Snapshot study« so leta 2014 ugotovili, da je 53 % otrok ALO razvilo med hospitalizacijo, 47 % pa v domačem okolju (10). Izsledki multicentrične raziskave »The Assessment of Worldwide AKI and Renal Angina Epidemiology« (AWARE), v katero je bilo vključenih več kot 5000 pediatričnih bolnikov, oskrbovanih v PEIT, kažejo, da je na dan sprejema v PEIT imelo ALO 15 % bolnikov, medtem ko se je v prvih sedmih dneh zdravljenja na teh oddelkih njihov delež povišal na 27 % (11). Podatki kažejo, da se večina primerov ALO v PEIT pojavi pred sprejemom v PEIT, in poudarjajo načelo, da se morata ozaveščanje in preprečevanje ALO začeti zunaj bolnišnic in na oddelkih, ki niso PEIT (1,6).

Zaradi napredka in kompleksnosti pediatrične medicine je vse večje število otrok s pridruženimi boleznimi izpostavljenih morebitnim okvaram ledvic (1). Vzroki ALO so različni, najpogosteje pa so posledica drugih hudih bolezni, kot so sepsa ali stanja, povezana s hipovolemijo in znižanjem krvnega tlaka, npr. bruhanjem, drisko ali izgubo krvi (2). Etiologija ALO se razlikuje glede na geografsko lego (12). V razvitem svetu se je v zadnjih dveh desetletjih spremenila od prej bolj pogostega vzroka primarno ledvičnih bolezni (hemolitično-uremični sindrom, glomerulonefritisi) k danes pogostejšim ledvičnim zapletom sistemskih bolezni (sepsa, bolezni srca, rakave bolezni) ali neželenim učinkom zdravljenja (nefrotoksična zdravila) (13,14). Najpogostejši etiološki dejavniki v državah v razvoju, zlasti na podeželju, so še vedno dehidracija, sepsa in hemolitično-uremični sindrom (12–14). V zadnjih letih je bil v opredelitvi in napovedi ALO dosežen pomemben napredek, kar omogoča zgodnje preventivne ukrepe pri otrocih z visokim tveganjem in dokazano zmanjšuje pojavnost ALO (1).

Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo ključno vlogo pri preventivnih dejavnostih, zgodnjem prepoznavanju ALO otrok in mladostnikov ter pravočasni in ustrezni napotitvi na sekundarno ali terciarno raven obravnave. Sodelujemo tudi pri nadaljnji obravnavi bolezni, preprečevanju zapletov in vodenju drugih bolezni. Prepoznati moramo populacijo zdravih in bolnih otrok s tveganjem ALO, spremljati njihovo ledvično funkcijo in izvajati preventivne ukrepe za zmanjšanje njene pojavnosti (8).

DEJAVNIKI TVEGANJA ALO OTROK IN MLADOSTNIKOV

Prepoznavanje otrok s tveganjem ALO je ključnega pomena za njeno preprečevanje. Več dejavnikov tveganja za ALO, ki pogosto delujejo sinergistično, lahko razdelimo na pridružene bolezni, akutne procese in spremenljive dejavnike (1).

Pridružene bolezni, kot so KLB, srčno popuščanje, prirojene bolezni srca, presaditve (organov ali kostnega mozga) in sladkorna bolezen so najpogosteje prepoznani dejavniki tveganja pri otrocih in mladostnikih (1). Pojavnost ALO se s povečano uporabo intenzivne in napredne tehnologije za otroke s kroničnimi boleznimi ali za kritično bolne povečuje. Tako je bistveno višja pri otrocih in mladostnikih s hudimi boleznimi, kot so rak, presaditev krvotvornih matičnih celic, prirojena bolezen srca, ki zahteva kirurški poseg, presaditev jeter, nefrotski sindrom ali vazookluzivna bolečinska kriza pri anemiji srpastih celic (15).

Med **akutne procese**, ki so zelo povezani z ALO, uvrščamo sepsa, srčno-pljučni obvod, mehansko predihavanje in uporabo vazopresornih zdravil (1).

Spremenljivi dejavniki tveganja vključujejo dehidracijo in izpostavljenost nefrotoksičnim zdravilom (1).

Tveganje ALO se poveča pri otrocih in mladostnikih, obravnavanih v PEIT, pri zdravljenih z nefrotoksičnimi zdravili in pri bolnikih s kroničnimi boleznimi (15).

Populacijo s tveganjem ALO opisujemo v Tabeli 1.

Tabela 1: Populacija s tveganjem akutne ledvične okvare. Povzeto po (8).

Populacija
presaditev matičnih celic
aktivno ali preteklo zdravljenje rakave bolezni
prirojene bolezni srca:
srčno-pljučni obvod
fiziologija enega prekata
zgodovina presaditve srca
presaditev solidnega organa
otroci, ki vsakodnevno prejemajo nefrotoksična zdravila
zgodovina ALO
cistična fibroza
zgodovina ECMO (zunajtelesne membranske oksigenacije)
osnovna bolezen ledvic
zgodovina hude nedonošenosti
kronična podhranjenost

Legenda: ALO – akutna ledvična okvara.

Najpogostejši dejavniki tveganja ALO pri **kritično bolnih otrocih** so sepsa, večorganska odpoved, nefrotoksična zdravila, prirojene bolezni srca, rakave bolezni, primarna bolezen ledvic, hipotenzija in šok, hipoksemija ter ledvična ishemija (15). Pri kritično bolnih otrocih, ki potrebujejo mehansko predihavanje in/ali vazopresorno podporo, se tveganje ALO poveča na več kot 80 % (16). Med pandemijo koronavirusne bolezni so poročali o visoki pojavnosti ALO med kritično bolnimi odraslimi in otroki (17).

Novorojenčki imajo večje tveganje ALO, če potrebujejo zdravljenje v PEIT, imajo prirojene bolezni srca, zelo nizko porodno težo (porodna teža < 1500 g), sepsa, nizko gestacijsko starost in perinatalno asfiksijo (15).

Nefrotoksična zdravila (zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), blokatorji receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), antibiotiki – aminoglikozidi, zaviralci kalcinevrina, nefrotoksična kontrastna sredstva in protivirusna zdravila) so danes med najbolj razširjenimi vzroki ALO (15,18). NSAR so najpogostejša potencialno nefrotoksična zdravila, ki pri bolnišnično zdravljenih otrocih povzročijo od 3–7 % primerov ALO (15,19). Približno 85 % hospitaliziranih nekritično bolnih otrok je izpostavljenih vsaj enemu

nefrotoksičnemu zdravilu, kar je povezano z znatno večjim tveganjem ALO. Tveganje ALO se poveča z večkratno izpostavljenostjo tem zdravilom. Kombinirano dajanje treh ali več nefrotoksičnih zdravil podvoji pozitivno napovedno vrednost hude oblike ALO v primerjavi z uporabo enega samega (18). V Tabeli 2 navajamo primere postopkov in stanj z visokim tveganjem ALO.

Tabela 2: Primeri postopkov in stanj z visokim tveganjem ALO. Povzeto po (8).

Visokotvegani postopki:
srčno-pljučni obvod
zunajtelesna membranska oksigenacija (<i>angl.</i> extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)
radiološke preiskave in postopki z uporabo jodnega kontrastnega sredstva
večji kirurški posegi
zdravljenje raka
Stanja z visokim tveganjem:
dehidracija
znižan onkotski tlak
hipotenzija
velika izpostavljenost nefrotoksičnim zdravilom
zdravstvena anamneza z visokim tveganjem, kot je navedeno zgoraj
sprejem na oddelek intenzivne nege
bolezni z drisko
okužbe z visokim tveganjem (npr. tifus, kolera, dengga, malarija)

PREPOZNAVANJE ALO NA RAVNI PRIMARNE PEDIATRIJE

ALO se pri otrocih lahko kaže na različne načine. Pojavi se lahko brez simptomov in jo zaznamo z rutinskim krvnim testom (kreatinin v serumu) in/ali zmanjšanim izločanjem seča. Po merilih KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Globalne smernice za izboljšanje izida bolezni ledvic) iz leta 2012 je ALO nenadno zmanjšanje glomerulne filtracije, ki se odraža s povišanjem vrednosti kreatinina v serumu za 0,3 mg/dl ali več (26,5 µmol/l ali več) v 48 urah in/ali povišanjem serumskega kreatinina na 1,5-kratno vrednost ali več glede na izhodiščno vrednost v preteklih 7 dneh in/ali z zmanjšanjem volumna seča na 0,5 ml/kg/h ali manj v 6–24 urah (20). Vrednost kreatinina v serumu se pri otrocih in mladostnikih s starostjo spreminja ter je odvisna od njihove velikosti in mišične mase, kar moramo upoštevati pri tolmačenju rezultatov. Upoštevati moramo, da so lahko vrednosti kreatinina v serumu povišane tudi pri KLB (2). Kljub tem omejitvam je **zvišana vrednost serumskega kreatinina** pri otrocih še vedno najpogosteje uporabljeno laboratorijsko diagnostično merilo ALO. Čeprav je **zmanjšanje**

izločanja seča pomembno merilo diagnosticiranja ALO, je večina objavljene literature uporabila le spremembe vrednosti serumskega kreatinina, saj je te lažje dobiti iz podatkov v elektronskih zdravstvenih kartotekah. Metoda ugotavljanja sprememb izločanja seča pri bolnikih z ALO tudi ni zanesljiva zaradi težav pri merjenju izločanja seča ter uporabe tekočin in diuretikov. Ne glede na omejitve so izsledki raziskav pokazali, da ugotovljena oligurija poveča zanesljivost diagnoze ALO pri otrocih, stopnja oligurije pa je trdno povezana z izidom bolezni (15).

Večina otrok z ALO ima **znake in simptome**, ki so neposredne posledice spremenjenega delovanja ledvic. Pojavijo se lahko **edem** (zaradi napredujočega kopičenja tekočine), **zmanjšanje ali prenehanje izločanja seča**, **makrohaturija**, **mikrohaturija** in/ali **arterijska hipertenzija**. Pri teh bolnikih je pogosto znan vzročni dejavnik (šok ali srčno popuščanje ali predhodna streptokokna okužba pri bolnikih s poststreptokoknim glomerulonefritisom), ki pri otrocih in mladostnikih poveča tveganje ALO. Pri bolnikih, ki imajo motnje delovanja ledvic, lahko z laboratorijskimi preiskavami ugotovimo **povišane vrednosti serumskega kreatinina** in/ali **sečnine v krvi** ali **nenormalne rezultate analize seča** (15).

Manj pogosto pri bolnikih brez znakov ali simptomov okvare ledvic z laboratorijskimi preiskavami ugotovimo povišane vrednosti serumskega kreatinina ali sečnine ali nenormalne rezultate analize seča. To se lahko pojavi pri bolnikih z vaskulitisom (npr. Henoch-Schönleinovo purpuro), ki imajo najprej **izpuščaj**, **artritis** in **bolečine v trebuhu** ter lahko že na začetku bolezni, ko so še brez simptomov in znakov ledvične bolezni, ugotovimo povišane vrednosti serumskega kreatinina in/ali nenormalne rezultate analize seča. Tudi pri bolnikih z akutnim intersticijskim nefritisom se lahko pojavijo akutno povišanje serumskega kreatinina in nenormalni rezultati analize seča, čeprav so **brez simptomov** ali imajo **nespecifične simptome** (npr. **slabo počutje** in **bruhanje**) (15).

Nekateri otroci imajo **večje tveganje ALO** bodisi zaradi obstoječih dejavnikov bolezni oziroma tveganj (Tabela 1) bodisi zaradi akutnih postopkov in stanj z visokim tveganjem ALO (Tabela 2).

OBRAVNAVA IN PREPREČEVANJE ALO NA RAVNI PRIMARNE PEDIATRIJE

Pediatrična ALO je heterogena bolezen z več etiološkimi dejavniki, biokemijskimi značilnostmi in kliničnimi manifestacijami (21). Primarni pediatri in šolski zdravniki otrokom in mladostnikom z visokim tveganjem za ALO ali pri postopkih in stanjih z visokim tveganjem za ALO

izmerimo kreatinin in ureo v serumu ter opravimo analizo seča. Če z anamnezo, kliničnim pregledom in/ali laboratorijskimi preiskavami **posumimo na ALO**, moramo otroke ali mladostnike **takoj napotiti na sekundarno ali terciarno raven obravnave**, kjer opredelijo njihovo stanje in preverijo rezultate preiskav (2).

Dolgoročno imajo otroci in mladostniki z ALO večje tveganje za razvoj KLB, vključno s končno ledvično odpovedjo, zato moramo **bolnike z** zmerno do hudo obliko **ALO spremljati** enkrat na leto, da odkrijemo znake KLB (npr. arterijska hipertenzija in proteinurija) (4).

Skupina strokovnjakov v okviru 26. pobude za kakovost akutnih bolezni (*angl.* 26th Acute Disease Quality Initiative, ADQI XXVI), ki se je sestala novembra 2021 v Kaliforniji (ZDA), je bila prva pediatrična ADQI (pADQI), ki je posebej obravnavala globalno breme ALO pri populaciji otrok in mlajših odraslih (8). Predlagali so, da bi **pri populaciji/bolnikih z visokim tveganjem za razvoj ALO** vsaj vsakih 12 mesecev opravili **oceno zdravja ledvic** (OZL) in opredelili ter po potrebi spremenili njihov profil tveganja ALO (8). Sestavni del OZL obsega akronim **ABCDD**:

A – anamneza ALO v preteklosti (*angl.* AKI history),

B – določanje krvnega tlaka (*angl.* blood pressure determination),

C – merjenje kreatinina (*angl.* creatinine measurement),

D – pregled seznama zdravil (*angl.* drug list review),

D – analiza seča s testnim lističem (*angl.* dipstick of urine).

Skupina strokovnjakov meni, da analiza seča ne bi smela biti obvezna pri sicer brezsimptomnih pediatričnih bolnikih (8). Pomisleke imajo zaradi pogosto lažno pozitivnih izidov pri pediatrični populaciji, zlasti v povezavi z ortostatsko proteinurijo (8,22,23). Poleg tega so številni pediatrični bolniki inkontinentni in ne morejo zanesljivo zagotoviti zajema čistega vzorca seča. Izvajalci zdravstvenih storitev se lahko odločijo o izvedbi analize seča na podlagi klinične indikacije in glede na anamnezo ALO ali druge ledvične bolezni (8).

Bolniki z visokim tveganjem za ALO bi naj imeli še eno OZL vsaj 30 dni pred načrtovanimi postopki in ponovno 2–3 dni po načrtovanih postopkih, ki so tvegani za razvoj ALO. Pogostost OZL je mogoče prilagoditi kliničnemu stanju in presoji klinikov/zdravstvenih strokovnjakov. Po priporočilih te skupine strokovnjakov naj zdravniki opravijo bolnikovo OZL takoj po nepričakovanem akutnem **stanju s tveganjem ALO**. 22. poročilo konference ADQI priporoča, da bi morali ogroženi bolniki imeti OZL enkrat na leto in pred ali med boleznijo/postopkom, pri katerem obstaja večje tveganje ALO (8).

Prizadevati si moramo za optimizacijo spremljanja kot zadnjega koraka pri oskrbi pediatričnih bolnikov po epizodi ALO. Zagotoviti je treba, da bolnišnični pediatri nadaljnje kontrolne načrtujejo pred odpustom iz bolnišnice. Sporočanje kliničnih informacij zdravnikom na primarni ravni je ključnega pomena za spremljanje otrok z ALO. V odpustnem pismu morajo opisati zdravstvene težave, ki so jih imeli bolniki med ALO, in dejavnike tveganja ALO. To zagotavlja, da lahko zdravniki na primarni ravni prepoznamo tiste, ki jih tudi v prihodnosti ogrožajo epizode ALO, zlasti pri bolnikih z več epizodami te bolezni. Opredeliti moramo, katere bolnike moramo na nadaljnje spremljanje **napotiti k pediatričnim nefrologom**. V 22. poročilu konference ADQI predlagajo, da bi pediatrični nefrologi spremljali: osebe z anamnezo hude ALO (stopnja 2, stopnja 3 ali nadomestno zdravljenje ledvic), dolgotrajne ALO (ALO, ki traja ≥ 3 dni (24, 25), kohorte z drugimi dejavniki tveganja za KLB (npr. prirojena bolezen srca, presaditev organov, presaditev matičnih celic, rakava bolezen, huda nedonošenost) in bolnike, ki so doživeli več epizod ALO (8). Po priporočilih smernic KDIGO (20) morajo pediatrični nefrologi opraviti začetno spremljanje v treh mesecih po bolnišničnem zdravljenju zaradi ALO. Bolnike in njihove družine moramo poučiti o ALO in njenih posledicah. V 22. poročilu konference ADQI strokovnjaki predlagajo, da moramo trajanje nadaljnega spremljanja pri nefrologih določiti na osnovi tveganja KLB, razpoložljivosti lokalnih virov in pripravljenosti zdravnikov na primarni zdravstveni ravni za nadaljnjo obravnavo (8).

ALO se vse pogosteje pojavlja pri otrocih in mladostnikih in je povezana s slabimi kratkoročnimi in dolgoročnimi izidi, zato je za zmanjšanje njenih posledic potrebno preventivno delovanje. Prizadevanja je treba usmeriti k širjenju pediatričnega znanja o ALO (21). Če se pojavijo novi dejavniki tveganja, moramo skrbno spremljati bolnike, pri katerih obstaja veliko tveganje ALO. To mora vključevati redno spremljanje serumskega kreatinina vsaj 48 ur po preteku obdobja povečanega tveganja, kar lahko glede na bolnikovo klinično stanje poteka ambulantno ali v bolnišnici (20). Izvajati moramo ukrepe za preprečevanje ALO z ustreznim spremljanjem delovanja ledvic, vzdrževanjem zadostne hidracije in zmanjševanjem škode (2).

Glede na neugodne kratkoročne in dolgoročne posledice ALO za otroke in mladostnike sta izobraževanje in ozaveščanje bistvenega pomena. Bolniki in njihove družine se morda ne zavedajo epizode ALO ali možnosti dolgoročnih neželenih izidov. Z **ozaveščanjem** je zato treba začeti pri bolnikih in njihovih družinah ter ga razširiti na zdravstveno osebje in celotno skupnost. **Izobraževanje** mora vključevati vsebine o prepoznavanju

tveganja ALO, preprečevanju in zdravljenju hipovolemije, skrbnem spremljanju ravnovesja tekočin, izogibanju ali omejevanju nefrotoksičnih zdravil in spremljanju krvnega tlaka. Izobraževanje o ALO mora biti sestavni del kurikulumata temeljnega in stalnega nadaljevalnega izobraževanja za vse zdravstvene izvajalce. Povezava med bolnikom, družino in zdravnikom je bistvena pri kontinuirani oskrbi ALO. Z ozaveščanjem o ALO bolnike in njihove svojce opolnomočimo in motiviramo za zdrav življenjski slog ter okrepimo medsebojno sodelovanje, kar lahko izboljša dolgoročne rezultate (21).

ZAKLJUČEK

Pediatrična ALO je heterogena bolezen z več etiološkimi dejavniki, biokemijskimi značilnostmi in kliničnimi manifestacijami. ALO se vse pogosteje pojavlja pri otrocih in mladostnikih in je povezana s slabimi kratkoročnimi in dolgoročnimi izidi, zato je za zmanjšanje njenih posledic potrebno preventivno delovanje (21). Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo pomembno vlogo pri preprečevanju, zgodnjem prepoznavanju ter obravnavi otrok in mladostnikov z ALO. Z ozaveščanjem o ALO lahko bolnike in njihove svojce opolnomočimo in motiviramo za zdrav življenjski slog ter okrepimo medsebojno sodelovanje, kar lahko izboljša dolgoročne rezultate (21).

LITERATURA

- Roy JP, Devarajan P. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2019; 87: 600–7.
- Think Kidneys. Managing children with acute kidney injury in primary care; 2019 [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://www.thinkkidneys.nhs.uk/aki/wp-content/uploads/sites/2/2016/07/Managing-children-with-AKI-in-primary-care-FINAL.pdf>.
- Cleto-Yamane TL, Gomes CLR, Suassuna JHR, Nogueira PK. Acute kidney injury epidemiology in pediatrics. *J Bras Nefrol.* 2019; 41: 275–83.
- Devarajan P. Prevention and management of acute kidney injury (acute renal failure) in children. *UpToDate*; 2022 [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure-in-children/print?search=Hyperthermia&source=Out of date - zh-Hans>.
- Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 948–54.
- Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med.* 2017; 376: 11–20.
- McGregor TL, Jones DP, Wang L, Danciu I, Bridges BC, Fleming GM, et al. Acute kidney injury incidence in noncritically ill hospitalized children, adolescents, and young adults: a retrospective observational study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67: 384–90.
- Selewski DT, Askenazi DJ, Kashani K, Basu RK, Gist KM, Harer MW, et al. Quality improvement goals for pediatric acute kidney injury: pediatric applications of the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 733–46.
- Parikh RV, Tan TC, Salyer AS, Auron A, Kim PS, Ku E, et al. Community-based epidemiology of hospitalized acute kidney injury. *Pediatrics.* 2020; 146: e20192821.

10. Macedo E, Cerdá J, Hingorani S, Hou J, Bagga A, Burdmann EA, et al. Recognition and management of acute kidney injury in children: the ISN Oby25 Global Snapshot study. *PLoS One*. 2018; 13: e0196586.
11. Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, Mottes T, Arnold P, Jacobs J, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 24.
12. Sethi SK, Bunchman T, Chakraborty R, Raina R. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney Res Clin Pract*. 2021; 40: 40–51.
13. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 96–101.
14. Duzova A, Bakaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, Delibas A, Ozkaya O, et al; Turkish Society for Pediatric Nephrology Acute Kidney Injury Study Group. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1453–61.
15. Devarajan P. Acute kidney injury in children: clinical features, etiology, evaluation, and diagnosis. *UpToDate*; 2022 [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://medlib.ir/uptodate/show/6126>.
16. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007; 71: 1028–35.
17. Wang X, Chen X, Tang F, Luo W, Fang J, Qi C, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 163–9.
18. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 856–63.
19. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr*. 2013; 162: 1153–9, 1159.e1.
20. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120: 179–84.
21. Goldstein SL, Akcan-Arikan A, Alobaidi R, Askenazi DJ, Bagshaw SM, Barhigt M, et al. Consensus-based recommendations on priority activities to address acute kidney injury in children: A Modified Delphi Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2022; 5: e2229442.
22. Dodge WF, West EF, Smith EH, Harvey B 3rd. Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr*. 1976; 88: 327–47.
23. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000; 105: 1242–9.
24. Kellum JA. Persistent acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2015; 43: 1785–6.
25. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, Ortega LM, Ostermann M, Haase M, et al.; RUBY Investigators. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 943–53.

Avtor za dopisovanje:

Špela Žnidaršič Reljič, dr. med.

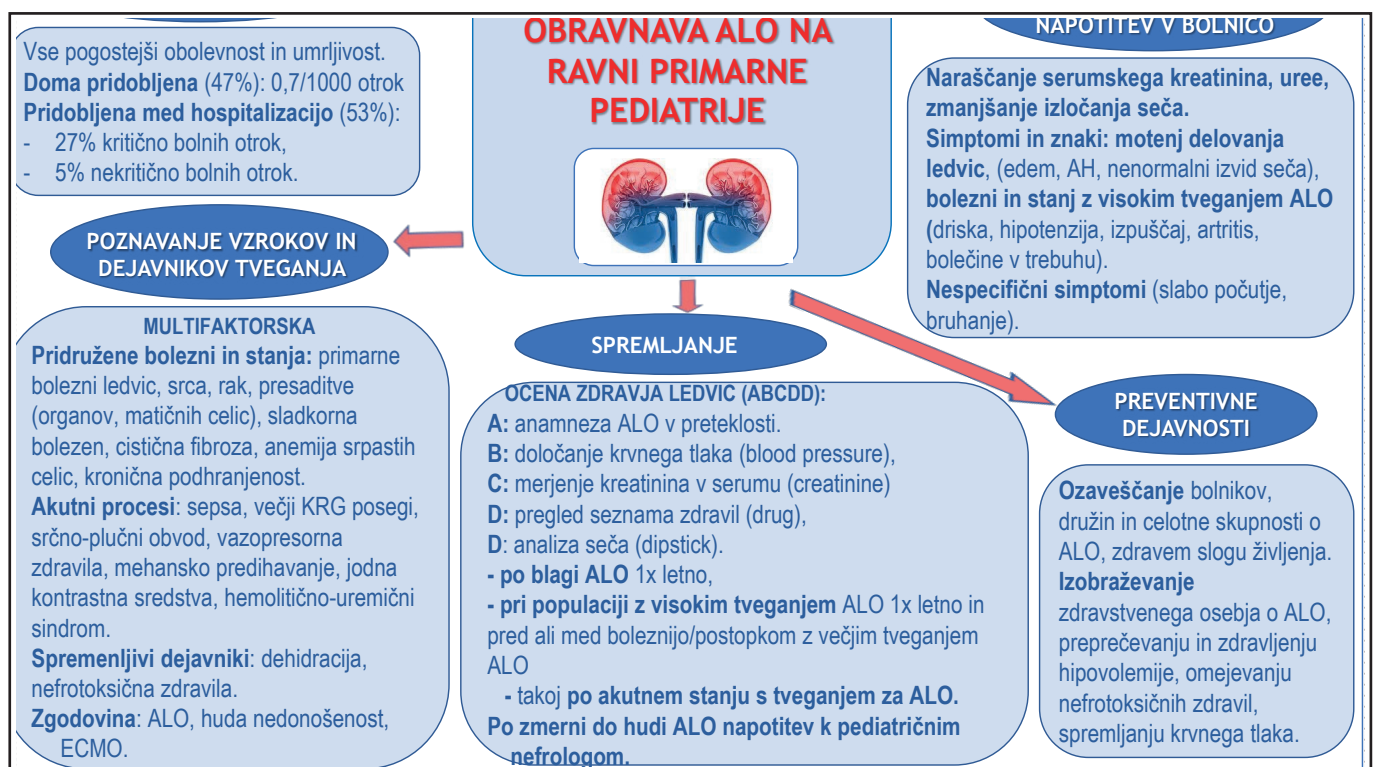
Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor

Služba za zdravstveno varstvo otrok in mladine

Ulica talcev 9, 2000 Maribor

e-mail: spelazr@amis.net

SLIKOVNI IZVLEČEK



AKUTNA OKVARA LEDVIC V OBDOBJU NOVOROJENCA

ACUTE KIDNEY INJURY IN THE NEONATAL PERIOD

Teja Senekovič Kojc, Mirjana Miksić

Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Akutna okvara ledvic oz. akutna ledvična okvara (ALO) je pogost zaplet pri novorojencih, ki so sprejeti v enoto intenzivne terapije. Največkrat se kaže z oligurijo ali anurijo ter s porastom serumske koncentracije kreatinina, ob tem pa so prisotne še motnje tekočinskega, elektrolitskega ali kislinsko-bazičnega ravnovesja. Pri obravnavi bolnikov z ALO je pomemben sistematičen pristop, da bi prepoznali dejavnike tveganja za nastanek ALO in ocenili klinično stanje, v pomoč so tudi laboratorijske in slikovne preiskave. Glavni cilj zdravljenja začetnih stopenj ALO je preprečevanje poznih posledic. Pri večini otrok z ALO v neonatalnem obdobju ugotavljamo popolno ali vsaj delno povrnitev ledvičnega delovanja. Redko je potrebno nadomestno ledvično zdravljenje, vsaj desetina otrok pa razvije kronično ledvično bolezen. Obravnava in dolgoročno vodenje otrok, ki so v neonatalnem obdobju preživeli ALO, sta odvisna od izida zdravljenja in spremljajočih bolezni. Vzdržujemo tekočinsko, elektrolitsko in kislinsko-bazično ravnovesje ter zdravimo znake in zaplete kronične ledvične bolezni (arterijska hipertenzija, proteinurija, anemija, osteopenija, nizka rast).

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, ledvična odpoved, kronična ledvična bolezen, nadomestno ledvično zdravljenje, prirajene anomalije sečil, novorojenec.*

ABSTRACT

Acute kidney failure or acute kidney injury (AKI) is a common complication in newborns admitted to intensive care units. It most often manifests itself by oliguria or anuria and an increase in the serum creatinine level along with disturbances in the fluid, electrolyte, or acid-base balance. When treating patients with AKI, a systematic approach is recommended to identify the risk factors for AKI and assess the clinical condition. Laboratory tests and imaging diagnostics are also helpful. The main goal of treating the initial stages of AKI is to prevent late consequences. Complete or partial recovery of renal function is documented in most children with AKI in the neonatal period, and renal replacement therapy is rarely required although at least a tenth of the children develop chronic kidney disease. The treatment and long-term management of children who survived AKI in the neonatal period depend on the outcome of treatment and accompanying diseases. Treatment is based on maintaining fluid, electrolyte, and acid-base balance and managing signs and complications of chronic kidney disease (arterial hypertension, proteinuria, anaemia, osteopenia, short stature).

Key words: *acute kidney injury, renal failure, chronic kidney disease, renal replacement therapy, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, neonate.*

UVOD

Akutna okvara ledvic oz. akutna ledvična okvara (ALO) pomembno prispeva k obolevnosti in smrtnosti kritično bolnih novorojencev (1,2). Pogostost ALO med novorojenci, ki so sprejeti v enoto intenzivne terapije, ocenjujejo na 30 % (3). Po mednarodnih raziskavah se je ALO izkazala za neodvisen napovedni dejavnik slabega končnega izida zdravljenja kritično bolnih novorojencev, vodi pa tudi v nastanek kronične ledvične bolezni (KLB) (4).

V prvih dneh po rojstvu so ledvice ob prilagajanju na zunajmaternične razmere izpostavljene velikim obremenitvam. Pri donošenem novorojencu znaša glomerulna filtracija po rojstvu 10–20 ml/min/1,73 m², do konca drugega tedna življenja se poveča na 30–40 ml/min/1,73 m² in se v naslednjih mesecih postopno zvišuje. Pri starosti 2 let doseže odrasle vrednosti, ko se tveganje za ALO izenači z odraslostjo. Pri nedonošenih novorojencih je glomerulna filtracija po rojstvu še nižja kot pri donošenih novorojencih in se tudi počasneje zvišuje (5,6). Pri nedonošenih in zahiranih otrocih je odzivnost na stres še bolj omejena zaradi zmanjšane funkcijske rezerve ledvic, kar ugotavljamo tudi pri prirojenih motnjah v razvoju ledvic (7).

Razvoj ledvic se začne v 5. tednu nosečnosti, nefronogeneza pa se pretežno zaključi v obdobju med 34. in 36. tednom nosečnosti, večina nefronov se tako oblikuje proti koncu nosečnosti (8). Pri nedonošenih novorojencih nefronogeneza še ni zaključena, zato se rodijo z manjšim številom nefronov (oligonefronija) in z manjšimi, strukturno spremenjenimi glomeruli, pri njih se nefronogeneza v manjšem obsegu nadaljuje tudi po rojstvu (9). Dodaten dejavnik tveganja je nizka porodna teža, zahirani otroci se pogosteje rodijo prezgodaj in z relativno majhnimi ledvicami glede na telesno maso. Kombinacija nedonošenosti, zahiranosti in ALO v neonatalnem obdobju je zlasti neugodna zaradi negativnega vpliva ALO na postnatalno glomerulogenezo in razvoj že tako zmanjšane števila nefronov (10). Zaradi oligonefronije se glomerulna filtracija vzdržuje s hipertrofijo nefronov in s hiperfiltracijo skozi posamezni nefron, zato se znotrajledvične žile razširijo, pretok in tlak v glomerulnih kapilarah pa se povečata. Zaradi spremenjene glomerulne hemodinamike pride do razmikanja podocitov, ki nimajo sposobnosti proliferacije, kar vodi v proteinurijo in glomerulosklerozo (11).

DEFINICIJA

ALO je nenadno poslabšanje ledvične funkcije, kar privede do neustreznega uravnavanja tekočinskega in

elektrolitskega ravnovesja, motenj v izločanju presnovnih produktov ter motenj v kislinsko-bazičnem ravnovesju (12,13). Najbolj razširjena je uporaba modificirane KDIGO (*angl.* Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) definicije ALO, ki sta jo leta 2012 za neonatalno obdobje predlagala Jetton in Askenazi. Merila prikazujemo v Tabeli 1. Omenjeno definicijo ALO uporabljamo do starosti 120 dni in temelji na porastu vrednosti serumskega kreatinina (SCr) in zmanjšanem izločanju urina (14,15).

Tabela 1: KDIGO klasifikacija neonatalne ALO (14,15).

Stopnja ALO	SCr	Diureza
0	brez sprememb ali porast SCr < 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l)	> 0,5 ml/kg/h
1	porast SCr ≥ 0,3 mg/dl (26,5 mikromol/l) v 48 h ali 1,5- do 1,9-kratni porast SCr glede na rSCr v 7 dneh	< 0,5 ml/kg/h 6–12 h
2	2- do 2,9-kratni porast SCr glede na rSCr	< 0,5 ml/kg/h > 12 h
3	≥ 3-kratni porast SCr glede na rSCr ali SCr > 2,5 mg/dl (221 mikromol/l) ali potreba po nadomestnem zdravljenju	< 0,3 ml/kg/h > 24 h ali anurija > 12 h

Legenda: ALO – akutna ledvična okvara, SCr – serumska koncentracija kreatinina, rSCr – referenčna serumska koncentracija kreatinina, ki je opredeljena kot najnižja prejšnja vrednost v 7 dneh, KDIGO (*angl.* Kidney Diseases: Improving Global Outcomes).

KLINIČNA SLIKA

ALO se v obdobju novorojenca največkrat kaže z oligurijo ali anurijo in z naraščanjem serumskega kreatinina (SCr). Ob tem so lahko prisotne elektrolitske motnje (hiponatremija, hiperkalemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija), motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja (metabolna acidoza), tekočinskega ravnotežja z znaki dehidracije (tahikardija, hipotenzija, vdrta fontanela, suhe sluznice, slabo tipni pulzi, podaljšana kapilarna polnitev) ali z znaki hipervolemije (tahipneja, edemi, večja potreba po kisiku ali večji dihalni podpori, povišanje telesne teže) (2,13).

Pri novorojencih je ALO največkrat multifaktorsko pogojena, zato je tudi klinična slika odvisna od vzrokov, ki privedejo do ALO (16). Novorojenci z ALO so izpostavljeni različnim obporodnim dogodkom, kot so materina zdravila (nesteroidni antirevmatiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze), nizka ocena po Apgarjevi, nizka vrednost pH popkovne krvi, potreba po intubaciji in umetnem predihavanju, potreba po vazoaktivni podpori, obporodna hipoksija, asistolija, nizka porodna teža, nedonošenost, popkovni katetri, šokovno stanje (4). Pri nedonošenih novorojencih so poleg manjšega števila nefronov dodaten

dejavnik tveganja za ALO še prerenalni vzroki ledvične okvare, kot so hipotenzija, hipoksija in sepsa. Okvaro ledvic lahko pričakujemo tudi pri obporodni asfiksiji, glede na izsledke raziskav v kar 40 %, pri čemer stopnja ledvične okvare dobro korelira s stopnjo nevrološke okvare (17). Pogost vzrok ALO je tudi sepsa, ki zmanjšuje ledvično funkcijo zaradi sistemske hipotenzije in neposrednega toksičnega vpliva na ledvice. Ob tem so pomemben dejavnik tveganja ALO še nefrotoksična zdravila, zunajtelesna membranska oksigenacija (ECMO) in srčne operacije (2).

DIAGNOSTICIRANJE

V sklopu diagnostične obravnave novorojencev z ALO priporočamo sistematičen pristop, ki vključuje anamnestične podatke o trajanju nosečnosti, morfologiji ploda, izpostavljenosti nefrotoksičnim zdravilom pred rojstvom ali po njem, obporodnih dogodkih (oživljanje, stanja z nizkim krvnim tlakom) (13). Klinični pregled temelji na oceni življenjskih funkcij in cirkulacije, potrebna je tudi natančna ocena volumskega statusa. Z laboratorijskimi in ultrazvočnimi preiskavami si pomagamo glede ugotavljanja prerenalnega, renalnega in postrenalnega vzroka ALO (delež izločenega natrija z urinom, razmerje med sečnino in kreatininom, ultrazvočni znaki zapore sečil ali znaki intrinzične poškodbe ledvic) (12). Zmanjšanje glomerulne filtracije se klinično kaže s povečanjem serumske koncentracije dušičnih retentov in z zmanjšano količino izločenega urina (18). Glomerulno filtracijo največkrat ocenimo s SCr, ki je kazalnik ledvične funkcije. Do porasta SCr pride s časovnim zamikom 48–72 ur po ledvični poškodbi oz. ko je izgubljene več kot 50 % ledvične funkcije. Veliko novorojencev ima sprva višje vrednosti SCr, ki so posledica materinih vrednosti. Da bi izboljšali pravočasno in natančno diagnosticiranje ledvične okvare pri novorojencih, preučujejo novejša označevalca ledvične funkcije, kot so cistatin C, NGAL (*angl.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in KIM-1 (*angl.* kidney injury molecule-1), od katerih nekatere že uporabljajo v klinični praksi (4).

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja ALO je preprečevanje nastanka posledic. Pri kritično bolnih novorojencih se moramo izogibati nefrotoksičnim zdravilom. Če jih kljub temu uporabimo glede na pričakovane koristi zdravljenja, vsak dan preverjamo potrebo po nadaljevanju zdravljenja z nefrotoksičnimi zdravili, poleg tega spremljamo njihovo raven v krvi. Po posvetu s kliničnimi farmakologi se

njihov odmerek prilagaja meritvam. Priporočljivo je tudi natančno vodenje tekočinske bilance, spremljanje telesne teže in elektrolitskega stanja. Potrebno se je izogibati tako hipervolemiji kot hipovolemiji, ob hipervolemiji pa je priporočljiv posvet z nefrologi (4). Pri obstruktivnih odtočnih motnjah sta pogosto potrebni tudi drenaža in/ali kirurška intervencija, kar poteka v dogovoru z urologi (7).

V sklopu podpornega zdravljenja ALO za vzdrževanje diurez pogosto uporabljamo diuretike, čeprav mednarodne raziskave niso pokazale dolgoročnega ugodnega učinka na izid zdravljenja. Kljub temu je pri oligurični obliki ALO upravičen poskus zdravljenja z diuretiki (4). Novejše smernice ne priporočajo več dopamina v nizkem odmerku (1–3 µg/kg/min) za preprečevanje ali zdravljenje ALO (14). Pri novorojencih z asfiksijo priporočamo enkratni odmerek teofilina (5–8 mg/kg i. v.), da bi preprečili ALO (14,19). Indikacije za nadomestno ledvično zdravljenje so vztrajajoča hipervolemija, neobvladljiva hiperkalemija, acidoza ali uremija (4). V neonatalnem obdobju je metoda izbire nadomestnega zdravljenja peritonealna dializa (20).

Najpogostejši vzroki ALO, ki so povezani z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem, so prirojene nepravilnosti sečil, avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic in huda obporodna hipoksija (20). Odločitev o uvedbi dializnega zdravljenja temelji na opremljenosti in izkušenosti dializnega centra, spremljajočih boleznih, pričakovani kakovosti življenja in željah staršev (21). V akutni fazi bolezni največkrat izvajamo peritonealno dializo, razen ko je ni mogoče izvesti zaradi nedavnih operativnih posegov v področju prsnega koša ali trebuha, zarastlin v trebušni votlini, prirojениh napak v področju trebuha (diafragmalna hernija, omfalokela, gastroshiza, ekstrofija sečnega mehurja), dolgotrajnega peritonitisa ali neučinkovitosti peritonealne dialize. V teh primerih pride v poštev nadomestno zdravljenje s hemodializo (7).

Pri potrebi po kroničnem nadomestnem zdravljenju izbiramo med kronično peritonealno dializo in kronično hemodializo. Presaditve ledvice pred dializnim zdravljenjem v tem starostnem obdobju ne priporočamo (20). Prednosti peritonealne dialize so tehnično lažja izvedba ter odsotnost potrebe po žilnem pristopu, zunajtelesnem krvnem obtoku in sistemskem antikoagulantnem zdravljenju. Pri otrocih je peritonealna membrana bolj prepustna kot pri odraslih, kar izboljša dializiranoost bolnikov. Prav tako imajo novorojenci bolj ugodno razmerje med površino peritonealne membrane in telesno maso (20). Slabosti peritonealne dialize se kažejo kot okužbe trebušne votline (peritonitis), premiki peritonealnega katetra z iztekanjem dializne tekočine ter nastanek popkovne ali dimeljske kile (7).

Glavna težava pri izvedbi hemodialize v neonatalnem obdobju je žilni pristop, najpogostejša zapleta pa sta katetrskasepsa in tromboza (22). Dializni kateter največkrat vstavimo v jugularne vene, saj varčujemo z medeničnimi žilami zaradi morebitne potrebe po presaditvi ledvice (7). Težava je tudi večja odtegnitev tekočine, ki jo manjši otroci slabše prenašajo, zato moramo dializne postopke za zagotavljanje stabilnega tekočinskega ravnovesja podaljševati in izvajati več kot trikrat tedensko. Pri majhnih otrocih prostornina zunajtelesnega krvnega obtoka ne sme presegati 10 % krvnega volumna zaradi hitrih hemodinamskih sprememb (npr. hitro znižanje krvnega tlaka). Sicer moramo prvotno polnjenje zunajtelesnega krvnega obtoka opraviti s krvjo ali 5 % raztopino albumina, kar povečuje tveganje okužb, reakcij na krvne pripravke, obremenitve s kalijem in citratom ter senzibilizacije otrok, ki so potencialni kandidati za presaditev ledvice (7).

Po podatkih slovenske raziskave iz Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana je bila v skupini novorojencev, ki so potrebovali dializno zdravljenje ob ALO, smrtnost 42 %. Število otrok, ki so bili po ALO v neonatalnem obdobju trajno odvisni od nadomestnega ledvičnega zdravljenja, je bilo majhno (7). Pri kontinuiranih metodah venovenske hemofiltracije/hemodialize/ hemodiafiltracije (CVVH/CVVHD/CVVHDF) in membranske plazmafereze (PF) je bila v obdobju 1986–2018 50-odstotna smrtnost, z omenjenimi kontinuiranimi metodami pa so zdravili 19 novorojencev z ALO in hkratno večorgansko odpovedjo (21). V mednarodni raziskavi, ki je zajela tudi slovenske otroke s kroničnim nadomestnim ledvičnim zdravljenjem v neonatalnem obdobju, je bilo dvoletno preživetje 81 %, petletno preživetje pa 76 %. Najpogostejši vzroki smrti so okužbe, srčni zastoj zaradi kongestivne srčne odpovedi ali srčni zastoj zaradi elektrolitskih motenj. Presaditev ledvice so opravili pri približno polovici otrok, povprečna telesna teža otrok v času presaditve je bila 13,6 kg in petletno preživetje presadkov 84 % (21).

DOLGOROČNO SPREMLJANJE

Dolgoročno sledenje otrok, ki so v neonatalnem obdobju preživeli ALO, je odvisno od izida zdravljenja, ki so lahko delno izboljšanje ledvičnega delovanja ali vzpostavitev izhodiščnega delovanja ledvic (najpogosteje), trajna odvisnost od nadomestnega ledvičnega zdravljenja (redko), smrt otroka. Izid ALO je odvisen od vzroka za nastanek ledvične okvare, stopnje izraženosti ledvične okvare, trajanja nosečnosti, porodne teže in spremljajočih bolezni. Nekateri otroci potrebujejo poleg nefrološkega zdravljenja še urološko obravnavo in vključevanje drugih

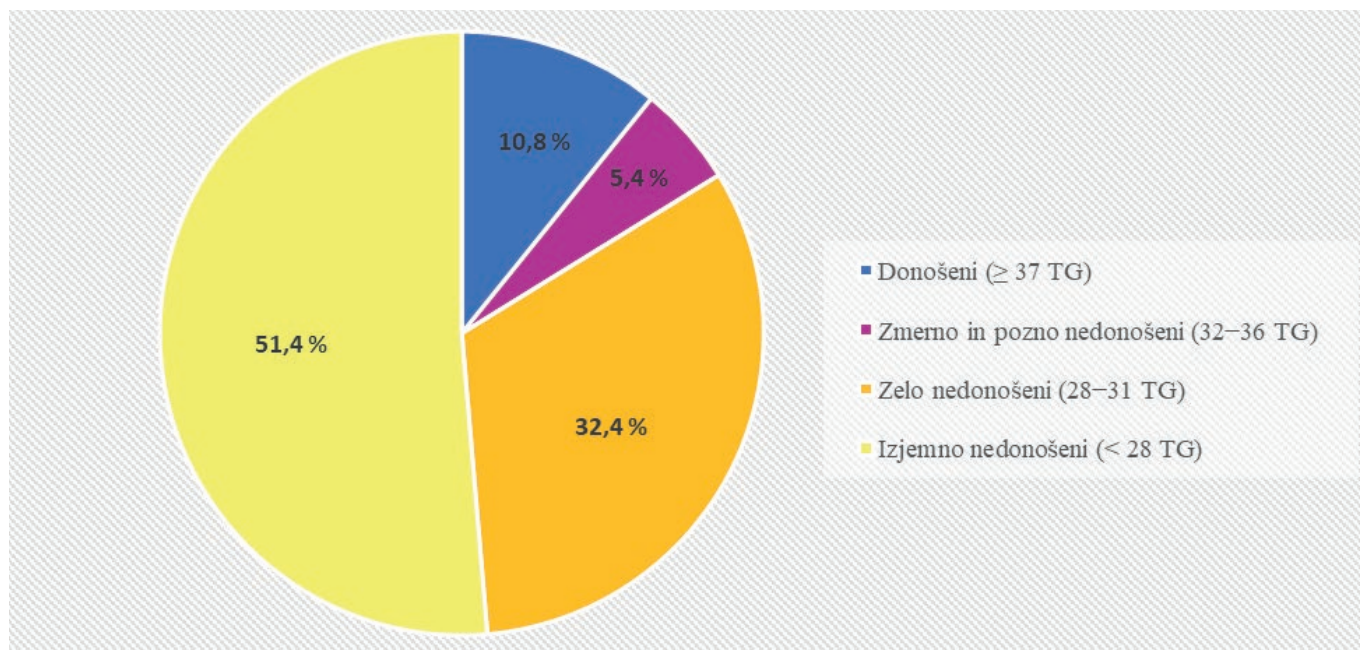
specialistov zaradi prizadetosti različnih organov (7).

Po preboleli ALO v neonatalnem obdobju se ledvična funkcija v večini primerov popravi v celoti, kar pomeni, da se vrne na izhodiščno raven. Kljub temu lahko pusti ALO trajne posledice na ledvicah zaradi izgube delujočih nefronov, žilnih sprememb in intersticijskega vnetja s fibrozo (7). Ledvična funkcija se ne popravi vedno v celoti, v tem primeru govorimo o KLB, ki se kaže s povišanim krvnim tlakom, proteinurijo, tubulno disfunkcijo in z zmanjšano glomerulno filtracijo (2). KLB po preboleli ALO je največkrat povezana s prirojenimi nepravilnostmi sečil in z genetsko pogojenimi boleznimi ledvic (7). Pri približno 10 % otrok, ki so v neonatalnem obdobju preboleli ALO brez pridružene anomalije sečil, se kasneje pojavita KLB ali arterijska hipertenzija. Pri nedonošenih in zahiranih novorojencih je ta delež še večji (21).

Priporočila glede spremljanja otrok po ALO v obdobju novorojenca zaenkrat niso enotna, zato je pomembno vodenje otrok po ALO in prepoznavanje dolgoročnih posledic z namenom oblikovanja enotnih smernic (16). Priporočljivo je vsaj letno spremljanje urina in krvnega tlaka, pri otrocih z dodatnim dejavniki tveganja (dializno zdravljenje ob ALO, nedonošenost, zahiranost, prirojene nepravilnosti sečil) pa tudi letno spremljanje serumske koncentracije kreatinina in glomerulne filtracije (18). Svetujemo spodbujanje zdravega življenjskega sloga in preprečevanje debelosti z nefarmakološkimi ukrepi (7).

ANALIZA OBRAVNAVANIH NOVOROJENCEV Z ALO V UKC MARIBOR V OBDOBJU 2010–2020

Observacijska retrospektivna raziskava je pokazala, da je bilo na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor od januarja 2010 do januarja 2020 obravnavanih 37 otrok z ALO v obdobju novorojenca. V preiskovanem desetletnem obdobju je bilo 1374 sprejemov novorojencev (od rojstva do starosti 28 dni) v intenzivno enoto Klinike za pediatrijo UKC Maribor, od 37 otrok z ALO je bilo 18 (48,6 %) dečkov in 19 deklic (51,4 %). Le 4 novorojenci (10,8 %) z ALO so bili donošeni, vseh ostalih 33 (89,2 %) je bilo nedonošenih. Znotraj skupine nedonošenih otrok se je ALO najpogosteje pojavljala pri izjemno nedonošenih (< 28 tednov gestacijske starosti (TG)), teh je bilo 19, kar predstavlja 51,4 % vseh novorojencev z ALO. Če prištejemo še zelo nedonošene novorojence (28–31 TG), to je 12 otrok oz. 32,4 % vseh novorojencev z ALO, je delež nedonošenih otrok pod 32 TG kar 83,8 % (n = 31), kar prikazujemo na Sliki 1.

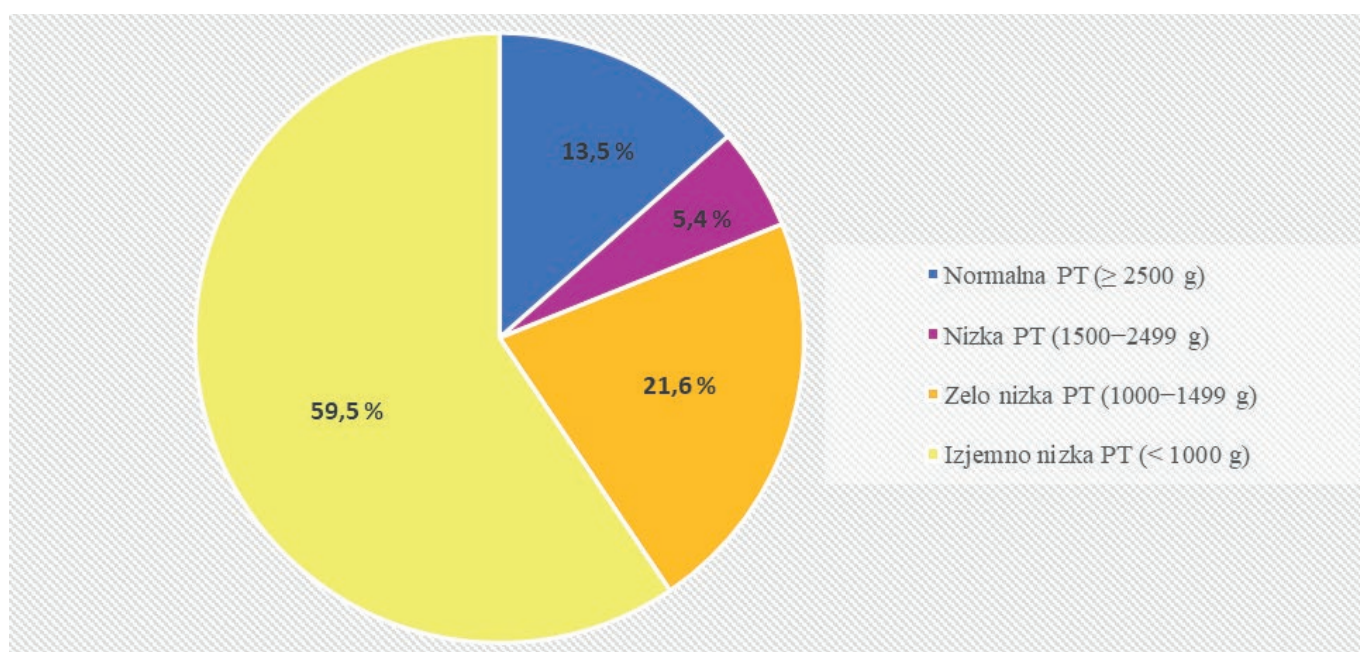


Slika 1: Gestacijska starost novorojencev v tednih (TG) z akutno ledvično okvaro (ALO).

Višjo pojavnost ALO smo beležili pri nižji porodni teži (PT), od vseh otrok z ALO v neonatalnem obdobju je imelo le 5 otrok (13,5 %) PT nad 2500 g, nizko PT (1500–2499 g) sta imela 2 otroka (5,4 %), zelo nizko PT (1000–1499 g) 8 otrok (21,6 %) in izjemno nizko PT (< 1000 g) 22 otrok (59,5 %) z ALO. Grafični prikaz PT novorojencev z ALO je na Sliki 2.

V skupini novorojencev z ALO je bilo 7 (18,9 %) otrok zahiranih oz. majhnih za gestacijsko starost (SGA), vsi ostali so imeli primerno PT glede na gestacijsko starost, velikih

novorojencev za gestacijsko starost (LGA) v preiskovani skupini otrok nismo beležili. Bolezni matere, ki povečujejo tveganje za ALO pri otroku (preeklampsija, arterijska hipertenzija, gestacijski diabetes) smo ugotavljali v 8 (21,6 %) primerih. V preiskovani skupini otrok z ALO je bil oligohidramnij zabeležen pri 5 (13,5 %) nosečnostih, za večplodno nosečnost z dvojčki je šlo v 8 (21,6 %) primerih. Porod je bil zaključen s carskim rezom v 24 primerih (67,6 %), vsi ostali otroci z ALO so bili rojeni spontano po naravni poti, tj. 12 otrok (32,4 %).



Slika 2: Porodna teža (PT) novorojencev z akutno ledvično okvaro (ALO).

Nizko oceno po Apgar-jevi (Apgar \leq 5) je imelo 5 minut po rojstvu 8 otrok z ALO (21,6 %), potreba po reanimaciji s stisi prsnega koša z dodatkom adrenalina ali brez njega pa je bila potrebna pri 10 otrocih (27,0 %). Mehansko dihalno podporo je potrebovalo 34 otrok z ALO (91,9 %), vazoaktivno podporo pa 27 otrok z ALO (73,0 %). V 6 primerih (16,2 %) se je ALO pojavila po obporodni asfiksiji, terapevtska hipotermija pa je bila izvedena v enem primeru. Pri ostalih bolnikih niso bila izpolnjena vključitvena merila zaradi nizke gestacijske starosti.

Vsaj eno nefrotoksično zdravilo je predhodno prejelo 35 otrok z ALO (94,6 %) v neonatalnem obdobju. Največkrat je šlo za aminoglikozidni antibiotik gentamicin. Medikamentozno zapiranje Botallovega voda z nesteroidnimi antirevmatikami je bilo izvedeno pri 2 novorojencih (5,4 %), ki sta kasneje razvila ALO.

Glede na modificirana merila KDIGO za neonatalno obdobje je imelo 10 otrok (27,0 %) ALO 1. stopnje, 6 otrok (16,2 %) ALO 2. stopnje in 21 otrok (56,8 %) ALO 3. stopnje.

V preiskovanem desetletnem obdobju je bila neonatalna umrljivost v skupini otrok z ALO 45,9 % ($n = 17$), v 16 primerih je šlo za ALO 3. stopnje, le v 1 primeru za ALO 1. stopnje, v vseh smrtnih primerih je bila zabeležena večorganska odpoved. Glede na skupno neonatalno umrljivost v intenzivni enoti je bilo v preiskovanem obdobju 42,5 % ($n = 17$) smrti z ALO in 57,5 % ($n = 23$) smrti brez ALO. Glede na dostopne podatke je bila neonatalna umrljivost v preiskovanem obdobju 29/1000 sprejemov novorojencev v intenzivno enoto, v primeru pridružene ALO 12,4/1000 sprejemov, brez pridružene ALO pa 16,7/1000 sprejemov novorojencev v intenzivno enoto.

Povprečna maksimalna serumska koncentracija kreatinina v preiskovani skupini novorojencev z ALO je bila $152,3 \pm 67,6$ mikromol/l, najvišja zabeležena maksimalna koncentracija pa 345 mikromol/l. Povprečna referenčna oz. bazična koncentracija kreatinina je bila v preiskovani skupini $71,5 \pm 33,2$ mikromol/l.

Nadomestno ledvično zdravljenje s peritonealno dializo je bilo izvedeno le v enem primeru, v vseh ostalih primerih ALO 3. stopnje se za nadomestno ledvično zdravljenje zaradi nizke gestacijske starosti in pridružene okvare ostalih organov niso odločili. V dveh primerih ALO 3. stopnje ni bilo podatka o spremljanju ledvične funkcije, zato predvidevamo, da se je ledvična funkcija povrnila na izhodiščno raven. V ostalih treh primerih preživelih po ALO 3. stopnje so beležili KLB, arterijsko hipertenzijo ali samo proteinurijo. V enem primeru je prišlo do KLB po ALO 2. stopnje. V vseh ostalih primerih ALO 1. ali 2. stopnje je prišlo do popolne povrnitve ledvične funkcije ali ni bilo podatka o spremljanju.

Prirojene anomalije sečil so bile prisotne pri 5 otrocih z ALO (13,5 %) v neonatalnem obdobju, pri vseh ostalih 32 (86,5 %) ni bilo podatka o prirojenih nepravilnostih sečil. V treh primerih je šlo za prirojeno hidronefrozo, od tega v enem primeru v kombinaciji z agenezijo ledvice in zaklopko zadnje sečnice. Pri enem novorojencu z ALO je bila prisotna avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic in pri enem multicistična displastična bolezen ledvic. Dva novorojenca s prirojenimi anomalijami sečil in ALO v neonatalnem obdobju sta bila donošena, ostali trije pa nedonošeni z gestacijsko starostjo 28–34 tednov.

Tabela 2: Razmerje obetov za akutno ledvično okvaro (ALO) pri novorojencih, ki so bili sprejeti v intenzivno enoto, ob prisotnosti posameznih dejavnikov tveganja.

Diagnoze	ALO NE; n=1337 (%)	ALO DA; n=37 (%)	OR (95 % CI)	p*
nedonošenost	502 (37,5)	33 (89,2)	13,7 (4,8–40,0)	< 0,001
nedonošenost 32–37 TG	141 (10,5)	2 (5,4)	0,5 (0,1–2,1)	0,328
nedonošenost 28–32 TG	138 (10,3)	12 (36,4)	4,2 (2,0–8,5)	< 0,001
nedonošenost < 28 TG	66 (4,9)	19 (51,4)	20,3 (10,2–40,5)	< 0,001
nizka porodna teža < 2500 g	220 (16,5)	26 (70,3)	12,0 (5,8–24,6)	< 0,001
nizka porodna teža < 1500 g	143 (10,7)	24 (64,9)	15,4 (7,7–30,9)	< 0,001
nizka porodna teža < 1000 g	63 (4,7)	18 (48,6)	19,2 (9,6–38,3)	< 0,001
SGA	26 (1,9)	2 (5,4)	2,9 (0,7–12,6)	0,160
okužba	462 (34,6)	22 (59,5)	2,8 (1,4–5,4)	0,003
asfiksija ali intrauterina hipoksija	70 (5,2)	6 (16,2)	3,5 (1,4–8,7)	0,007
mila ali zmerna porodna asfiksija	32 (2,4)	1 (2,7)	1,1 (0,2–8,5)	0,903
huda porodna asfiksija	26 (1,9)	5 (13,5)	7,9 (2,8–21,8)	< 0,001
NEK	5 (0,4)	18 (48,6)	252,4 (84,9–750,2)	< 0,001
intraventrikularna krvavitev	81 (6,1)	17 (45,9)	13,2 (6,6–26,1)	< 0,001
PDA	157 (11,7)	7 (18,9)	1,8 (0,8–4,1)	0,190
prirojene anomalije sečil	37 (2,8)	6 (16,2)	6,8 (2,7–17,3)	< 0,001

Legenda: TG – tedni gestacije, ALO – akutna ledvična okvara, SGA – majhni za gestacijsko starost (zahirani), NEK – nekrozitirajoči enterokolitis, PDA – persistentni ductus arteriosus.

Razmerje obetov za ALO prikazujemo v Tabeli 2. Najvišje razmerje obetov za ALO smo zabeležili pri nekrotizirajočem enterokolitisu (NEK) z OR 252,4 (84,9–750,2), $p < 0,001$. Visoko razmerje obetov za ALO je bilo tudi pri nedonošenosti pod 28 TG z OR 20,3 (10,2–40,5), $p < 0,001$, v skupini vseh nedonošenčkov pa je bil OR 13,7 (4,8–40,0), $p < 0,001$. Visoko razmerje obetov za ALO je bilo še pri nizki PT < 1000 g, kjer je bil OR 19,2 (9,6–38,3), $p < 0,001$, pri PT < 1500 g pa je bil OR 15,4 (7,7–30,9), $p < 0,001$. Razmerje obetov za ALO ob intraventrikularni krvavitvi je bilo 13,2 (6,6–26,1), $p < 0,001$; pri hudi porodni asfiksiji 7,9 (2,8–21,8), $p < 0,001$; pri prirojenih anomalijah sečil pa 6,8 (2,7–17,3), $p < 0,001$. Pri ostalih dejavnih tveganja smo beležili nižje razmerje obetov za ALO (Tabela 2).

RAZPRAVLJANJE

Pri tolmačenju podatkov o ALO v obdobju novorojenca se moramo zavedati omejitev glede zbiranja podatkov in beleženja materinih bolezni, različnih definicij ALO in vključitvenih meril, prav tako so velike razlike glede sledenja otrok po preboleli ALO, kar vpliva na podatke o dolgoročnem izidu zdravljenja.

Na podlagi naše observacijske retrospektivne raziskave ugotavljamo, da so najbolj pomembni dejavniki tveganja ALO v neonatalnem obdobju: NEK, nedonošenost < 28 TG, nizka PT < 1000 g, intraventrikularna krvavitev, huda porodna asfiksija in prirojene anomalije sečil, kar se ujema z izsledki tujih raziskav (21).

Smrtnost novorojencev z ALO je še vedno visoka, po podatkih iz literature 30–60 % (1). Glede na rezultate naše raziskave je bila smrtnost novorojencev z ALO 45,9 % ($n = 17$). Višjo smrtnost smo ugotavljali pri nedonošenih novorojencih in pri otrocih z nizko porodno težo, kar potrjujejo tudi izsledki tujih raziskav (18). V preiskovani skupini je bil samo en smrtni primer pri donošenem otroku z ALO ob sepsi in večorganski odpovedi. Smrtnost novorojencev z gestacijsko starostjo pod 32 tednov in ALO je bila po podatkih naše raziskave 50 % ($n = 16$), smrtnost novorojencev z gestacijsko starostjo pod 28 tednov in ALO pa 65 % ($n = 13$). Smrtnost novorojencev z nizko PT (< 1500 g) in ALO je bila glede na podatke naše raziskave 40 % ($n=12$), kar je primerljivo s podatki iz literature, kjer navajajo 42 % smrtnost (18). Smrtnost novorojencev z izjemno nizko PT (< 1000 g) in ALO je bila glede na rezultate naše raziskave 50 % ($n = 11$), po podatkih iz literature je v tej skupini smrtnost vse do 70 % (24). Slabšo napoved izida imajo otroci s pridruženimi anomalijami organov (zlasti otroci s prirojenimi srčnimi napakami in z anomalijami sečil) ter otroci z oligurično obliko ALO. Pri

kritično bolnih novorojencih je ALO redko neposreden vzrok smrti, največkrat gre za večorgansko prizadetost (2), kar se je izkazalo tudi v naši raziskavi.

ZAKLJUČEK

ALO je pogost zaplet pri kritično bolnih novorojencih, zlasti pri nedonošenih in zahiranih ter po zahtevnih kirurških posegih, kot so srčne operacije. Obravnava in sledenje otrok po ALO sta odvisna predvsem od izida zdravljenja in spremljajočih bolezni. V večini primerov pride do popolnega ali vsaj delnega izboljšanja ledvične funkcije, trajno nadomestno ledvično zdravljenje je potrebno redko. Vsaj 10 % otrok po preboleli ALO brez pridruženih anomalij sečil razvije KLB, lahko tudi z zamikom zaradi prehodnega izboljšanja ledvične funkcije, zato je dolgoročno sledenje pomembno za pravočasno odkrivanje prizadetosti različnih organov. Otroke z delnim izboljšanjem ledvičnega delovanja zdravimo po smernicah za obravnavo otrok s KLB. Zaradi boljših tehnoloških možnosti na področju nadomestnega ledvičnega zdravljenja majhnih otrok in spremenjenega družbenega odnosa do kronično bolnih otrok se meje zdravljenja ALO v neonatalnem obdobju premikajo v smeri ohranjanja življenja. Kljub etičnim dilemam, ki so povezane z uvedbo kroničnega nadomestnega ledvičnega zdravljenja v neonatalnem obdobju, podatki iz Slovenije in tujine kažejo na možnosti ugodnega izida zdravljenja. Poseben izziv so okužbe in dolgoročni zapleti, ki spremljajo KLB, kot so nizka rast, anemija, osteopenija in arterijska hipertenzija.

LITERATURA

1. Kriplani DS, Sethna CB, Leisman DE, Schneider JB. Acute kidney injury in neonates in the PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17: e159–64.
2. Coleman C, Tambay Perez A, Selewski DT, Steflik HJ. Neonatal acute kidney injury. *Front Pediatr.* 2022; 10: 842544.
3. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, et al.; Neonatal Kidney Collaborative. Assessment of worldwide acute kidney injury epidemiology in neonates: design of a retrospective cohort study. *Front Pediatr.* 2016; 4: 68.
4. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal acute kidney injury. *Pediatrics.* 2015; 136: e463–73.
5. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010; 125: e1186–92.
6. Hoseini R, Otukesh H, Rahimzadeh N, Hoseini S. Glomerular function in neonates. *Iran J Kidney Dis.* 2012; 6: 166–72.
7. Novljan G, Rus R, Battelino N. Dolgoročno sledenje otrok po akutni ledvični okvari v neonatalnem obdobju. In: Lučovnik Miha, ed. *Novakovi dnevi – zbornik predavanj.* Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino Slovenskega zdravniškega društva; 2018. p. 167–76.
8. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1014–20.

9. Sutherland MR, Ryan D, Dahl MJ, Albertine KH, Black MJ. Effects of preterm birth and ventilation on glomerular capillary growth in the neonatal lamb kidney. *J Hypertens*. 2016; 34: 1988–97.
10. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 293–300.
11. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004; 7: 17–25.
12. Meglič A, Novljan G. Akutna ledvična okvara. In: Kržišnik C, ed. *Pediatrija*. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 2014. p. 463–6.
13. Krajnc T, Grosek Š. Vzroki in klinična slika ledvične okvare pri novorojenčku. In: Lučovnik M, ed. *Novakovi dnevi – zbornik predavanj*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino Slovenskega zdravniškega društva; 2018. p. 153–60.
14. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2020; 97: 1117–29.
15. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24: 191–6.
16. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22: 90–7.
17. Alaro D, Bashir A, Musoke R, Wanaiana L. Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia. *Afr Health Sci*. 2014; 14: 682–8.
18. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 227–41.
19. Raina A, Pandita A, Harish R, Yachha M, Jamwal A. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr*. 2016; 105: e448–51.
20. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2011; 69: 354–8.
21. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG, et al.; Neonatal Kidney Collaborative Board. Advances in neonatal acute kidney injury. *Pediatrics*. 2021; 148: e2021051220.
22. Sethna CB, Bryant K, Munshi R, Warady BA, Richardson T, Lawlor J, et al.; SCOPE Investigators. Risk factors for and outcomes of catheter-associated peritonitis in children: The SCOPE Collaborative. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 1590–6.
23. Ponikvar R, Premru V, Marn Pernat A, Buturović Ponikvar J, Peršič V, Vajdič B, et al. Sodobno hemodializno zdravljenje novorojenčkov z akutno ledvično odpovedjo. In: Lučovnik M, ed. *Novakovi dnevi – zbornik predavanj*. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino Slovenskega zdravniškega društva; 2018. p. 161–6.
24. Elmas AT, Tabel Y, Özdemir R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32: e22441.

Avtor za dopisovanje:

asist. Teja Senekovič Kojc, dr. med.

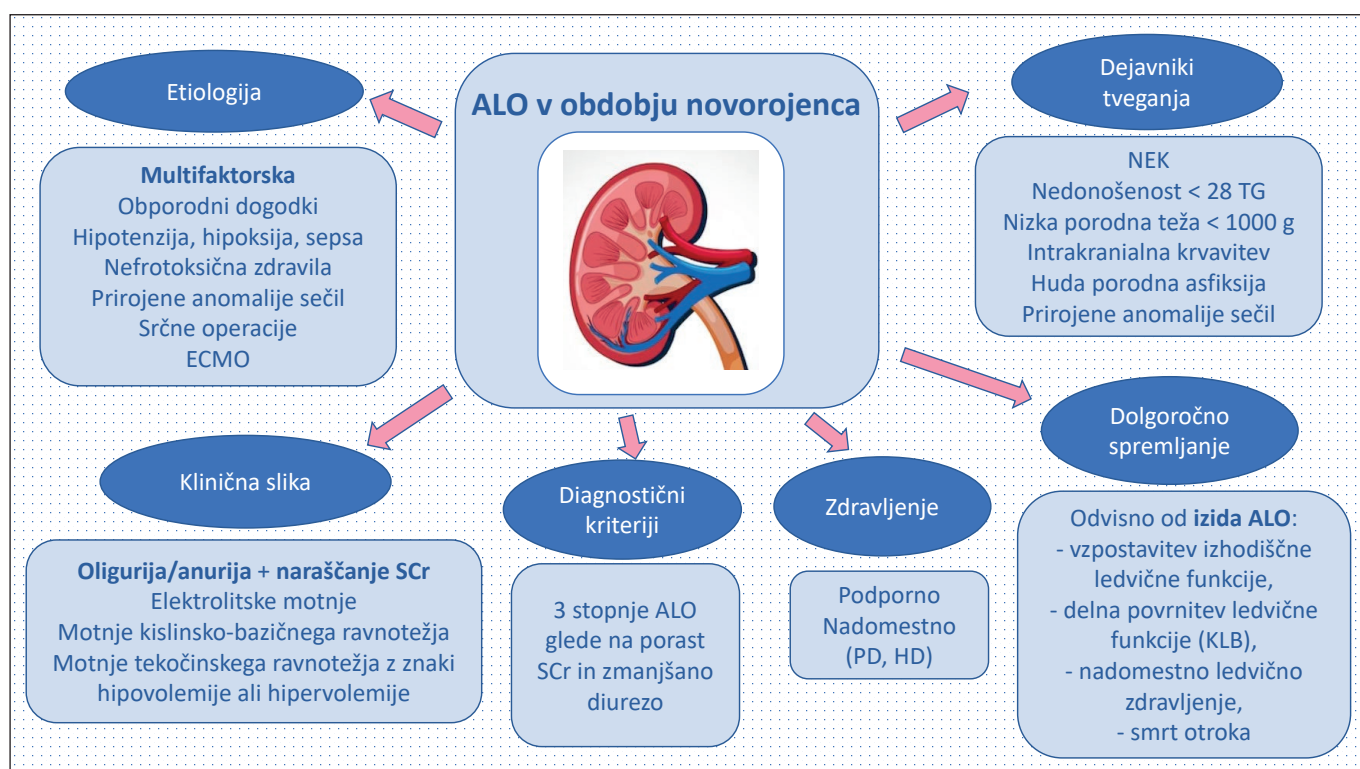
Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za perinatologijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: teja.senekovic@gmail.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



AKUTNA OKVARA LEDVIC V OBDOBJU DOJENČKA, OTROKA IN MLADOSTNIKA

ACUTE KIDNEY INJURY IN INFANCY, CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

Tjaša Hertiš Petek ^{1,2}, Tadej Petek ^{1,2}, Nataša Marčun Varda ^{1,2}

¹ Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Akutna ledvična insuficienca oz. okvara (ALO) je opredeljena z nenadnim poslabšanjem ledvičnega delovanja zaradi hitrega zmanjšanja glomerulne filtracije in okvare tubulov, ki sta posledica poškodbe ledvic. Količina seča je lahko zmanjšana (oligurija), nespremenjena ali povečana. O oliguriji pri dojenčkih govorimo, ko je količina izločenega seča < 1 ml/kg/uro oz. pri otrocih in mladostnikih $< 0,5$ ml/kg/uro. Če izločanja seča skorajda ni več, govorimo o anuriji. ALO pri otrocih in mladostnikih nastane zaradi več vzrokov in se pojavlja v različnih kliničnih okoljih, najpogosteje v enotah intenzivne medicine. Za postavitev diagnoze ALO so v klinični rabi merila pRIFLE (*angl.* p – paediatric, R – Risk, I – Injury, F – Failure, L – Loss of function, E – End-stage renal disease) in združenja Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO. Možnih je več patofizioloških razdelitev ALO, najpogosteje pa ALO delimo na prerrenalno (hipoperfuzija ledvic), intrinzično (žilne bolezni, imunološki dejavniki, ishemija, toksični učinki) in postrenalno (motnje odtoka seča). Pri ugotavljanju vzroka bolezni sta v pomoč dobra anamneza in klinični status. Od vzroka nastanka ALO je odvisna klinična slika. Ukrepi za preprečevanje ALO vključujejo dajanje tekočin pri bolnikih z velikim tveganjem ALO, izogibanje hipotenziji pri kritično bolnih, po potrebi z dodatkom inotropov, in prilagoditev odmerkov nefrotoksičnih zdravil z natančnim spremljanjem delovanja ledvic. Izogibati se moramo tako čezmerni kot pomanjkljivi volemiji. Napoved izida ALO je odvisna od osnovnega vzroka nastanka, poteka zdravljenja in morebitnih pridruženih bolezenskih stanj. Otroci z ALO so dolgoročno izpostavljeni povečanemu tveganju kronične ledvične bolezni, zato jih spremljamo vse življenje, predvsem delovanje ledvic, urinske izvide in vrednosti krvnega tlaka.

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, dojenček, otrok, mladostnik, merila, diagnosticiranje, zdravljenje, napoved izida bolezni.*

ABSTRACT

Acute kidney insufficiency or injury (AKI) is defined as a sudden deterioration in renal function due to a rapid decrease in glomerular filtration and tubule damage as a result of renal damage. The urine output can be reduced (oliguria), unchanged or even increased. Oliguria in infants is defined as < 1 ml/kg/hour urine excretion, or in children and adolescents, an excretion of < 0.5 ml/kg/hour. When there is almost no urinary output, it is referred to as anuria. AKI in children and adolescents has several causes and occurs in different clinical settings, most often in intensive care units. The pRIFLE criteria (p – paediatric, R – Risk, I – Injury, F – Failure, L – Loss of function, E – End-stage renal disease) and the Kidney Disease: Improving Global Outcome – KDIGO association criteria are in clinical use for the diagnosis of AKI. Several pathophysiological classifications are possible for the definition of AKI, but it is most often divided into prerrenal (renal hypoperfusion), intrinsic (vascular diseases, immunological factors, ischaemia, toxic effects) and postrenal (disorders of urinary outflow). A proper medical history and clinical examination assist in the determination of the cause of the disease. The clinical presentation depends on the cause of AKI. Measures to prevent acute renal failure include fluid administration in patients at high risk of developing AKI, avoidance of hypotension in critically ill patients, with the addition of inotropes if necessary, and dose adjustment of nephrotoxic drugs with close monitoring of renal function. It is necessary to avoid both excessive and deficient volaemic states. The prognosis after AKI depends on the underlying cause, the course of treatment and any associated medical conditions. Children with AKI are exposed to an increased risk of developing chronic kidney disease in the long term, so regular monitoring of the clinical state, renal function, urine screening and blood pressure values is warranted.

Key words: *acute kidney injury, infant, child, adolescent, criteria, diagnosis, treatment, prognosis.*

UVOD

Akutna ledvična insuficienca oziroma okvara (ALO) je opredeljena z nenadnim poslabšanjem ledvičnega delovanja zaradi zmanjšanja glomerulne filtracije (GF) in okvare tubulov, ki so posledica poškodbe ledvic. Ta privede do različno izraženih funkcijskih in strukturnih sprememb (1). Nenadna izguba ledvične funkcije povzroči zmanjšanje hitrosti GF, zadrževanje sečnine in drugih dušikovih odpadnih produktov, moteno uravnavanje zunajceličnega volumna in ravnovesja elektrolitov (2–9) ter motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja (1). Izraz ALO je v veliki meri nadomestil izraz akutna ledvična odpoved, saj bolj jasno opredeljuje ledvično disfunkcijo kot kontinuum in ne le kot končno odpoved ledvične funkcije (2–9).

Pediatrična ALO se kaže s širokim razponom kliničnih stanj – od minimalnega zvišanja vrednosti kreatinina v serumu do anurične ledvične odpovedi (2–9). Anurija je stanje, ko izločanja seča praktično ni. Količina seča je ob ALO lahko zmanjšana (oligurija), nespremenjena ali povečana. O oliguriji pri dojenčkih govorimo, ko količina izločenega seča znaša < 1 ml/kg/uro oziroma pri otrocih in mladostnikih < 0,5 ml/kg/uro. Zavedati se moramo, da normalna ali večja količina izločenega seča pri ALO ne odraža nujno normalne GF in očistka topljencev, saj je osmolarnost seča pri neoliguriji ledvični okvari podobna serumski osmolarnosti (izostenurija) (1).

ALO pri otrocih in mladostnikih lahko nastane zaradi več vzrokov in se pojavlja v različnih kliničnih okoljih, najpogosteje v enotah intenzivne medicine (2–9). Ocenjujejo da se ALO pojavi pri 0,8/100.000 otrok letno, kar je približno petkrat redkeje kot pri odraslih (1). Pojavnost (incidenca) in razširjenost (prevalenca) ALO pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih je sicer težko določiti (1). Izziv je predvsem primerljivost podatkov za postavitve diagnoze (1,2), zato svetujemo uporabo enotnih meril za postavitve diagnoze ALO – meril pRIFLE (*angl.* p – paediatric; R – Risk; I – Injury, F – Failure; L – Loss; E – End-stage) in definicijo združenja KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (2).

OPREDELITEV

Po merilih pRIFLE stopnjo ledvične poškodbe opredelimo glede na količino izločenega seča in glede na porast serumske koncentracije kreatinina (1,2). Klasifikacija pRIFLE, predstavljena v Tabeli 1, je pediatrična prilagoditev odrasle klasifikacije RIFLE (10) in se od odrasle različice razlikuje po tem, da ocenjeni očistek kreatinina temelji na izvorni Schwartzovi formuli za določitev sprememb v

hitrosti GF, ki upošteva pričakovane normalne spremembe koncentracij kreatinina v serumu glede na starost in ne absolutnih sprememb serumskega kreatinina, ki se uporabljajo v odrasli različici RIFLE.

Otroke z ocenjenim očistkom kreatinina < 35 ml/min/1,73 m² tako že lahko uvrstimo v kategorijo "pRIFLE-F" (tj. razred ledvične odpovedi), namesto da bi čakali, da koncentracija serumskega kreatinina doseže 4 mg/dl (353,68 μmol/l). Pri dojenčkih in malčkih je na primer vrednost serumskega kreatinina nizka (npr. 1 mg/dl oziroma 88 μmol/l) in kljub temu odraža ocenjeni očistek kreatinina < 35 ml/min/1,73 m², kar je v bistvu že odraz ledvične odpovedi (2).

Izzivi pri uporabi pediatrične različice klasifikacije RIFLE so številni. Najprej ni nujno, da ocenjena količina izločenega seča in porast serumskega kreatinina ustrezata isti stopnji okvare (2). Ocena sprememb očistka kreatinina je zahtevna pri otrocih brez znanega izhodiščnega serumskega kreatinina, določenega pred epizodo ALO (11,12). Ker kreatinin pri otrocih ni najbolj zanesljiv kazalnik sprememb v delovanju ledvic (2), nekateri avtorji predlagajo novejši biološki označevalec – serumski cistatin C, na katerega manj vplivajo zunajledvični dejavniki, ki otežujejo meritve kreatinina. Ti so na primer spol, starost, višina, mišična masa in stanje prehranjenosti (13–15).

Tabela 1: Klasifikacije pRIFLE akutne ledvične okvare oz. insuficience. Povzeto po (2).

Stopnja pRIFLE	Ocenjeni očistek kreatinina (oOK)	Hitrost izločanja seča
R – <i>angl.</i> risk for renal dysfunction oz. tveganje ledvične okvare	oOK, zmanjšan za 25 %	< 0,5 ml/kg/h v 8 urah
I – <i>angl.</i> injury of the kidney oz. poškodba ledvice	oOK, zmanjšan za 50 %	< 0,5 ml/kg/h v 16 urah
F – <i>angl.</i> failure of the kidney function oz. odpoved ledvične funkcije	oOK zmanjšan za 75 % ali oOK < 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h v 24 urah ali anurija v 12 urah
L – <i>angl.</i> loss of kidney function oz. izguba ledvične funkcije	vztrajajoča odpoved > 4 tedne	
E – <i>angl.</i> end-stage renal disease oz. končna ledvična odpoved	vztrajajoča odpoved > 3 mesece	

Za opredeljevanje otrok z ALO svetujemo tudi uporabo definicije KDIGO (2), ki jo prikazujemo v Tabeli 2. Merila KDIGO so bila validirana pri hospitaliziranih otrocih s težko potekajočimi in tudi lažje potekajočimi oblikami bolezni (16,17). Za postavitve diagnoze ALO ostaja klinično še vedno povišan serumski kreatinin oz. njegovo zvišanje (2).

Tabela 2: Merila KDIGO za akutno ledvično okvaro pri otrocih in mladostnikih. Povzeto po (2,12,18,19).

Stopnja	Serumski kreatinin (sKr)	Hitrost izločanja
1	povišanje sKr 1,5-krat do 1,9-krat od izhodiščne ravni ali sKr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l)	$< 0,5$ ml/kg/h 6–8 ur
2	povišanje sKr 2-krat do 2,9-krat od izhodiščne ravni	$< 0,5$ ml/kg/h ≥ 12 ur
3	povišanje sKr 3-krat ali sKr ≥ 4 mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) ali dializno zdravljenje ali ocenjena GF < 35 ml/min/1,73 m ² (< 18 let)	$< 0,3$ ml/kg/h ≥ 24 ur ali anurija ≥ 12 ur

časovni okviri za povišanje vrednosti serumskega kreatinina:

- povišanje sKr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) v 48 urah
- povišanje sKr $> 1,5$ -krat izhodiščne ravni v prvih 7 dneh

Legenda: sKr – vrednost serumskega kreatinina, GF – glomerulna filtracija.

KDIGO ALO opredeljuje kot:

- zvišanje serumskega kreatinina za $\geq 0,3$ mg/dl od izhodiščne vrednosti ($\geq 26,5$ μ mol/l) v 48 urah ali
- zvišanje serumskega kreatinina na $\geq 1,5$ -kratnik izhodiščne vrednosti v zadnjih sedmih dneh ali
- volumen izločenega seča $\leq 0,5$ ml/kg/uro v šestih urah.

Definicija KDIGO za ALO omogoča vključitev dojenčkov in otrok z ocenjeno hitrostjo GF < 35 ml/min/1,73 m² v stopnjo 3 (F – failure), kar pomeni, da ni potrebno izpolnjevati merila vrednosti serumskega kreatinina ≥ 4 mg/dl, kar velja za odrasle. Dodatno upoštevamo tudi podaljšan diagnostični časovni okvir za zvišanje serumskega kreatinina, ki je sedem dni, kar omogoča vključitev bolnikov s poznim nastopom ALO (2). Pri prej zdravih otrocih, pri katerih izhodiščna vrednost kreatinina v serumu ni znana, priporočamo uporabo domnevne izhodiščne vrednosti GF 120 ml/min/1,73 m² (20) ali uporabo objavljenih najnižjih in najvišjih normativnih vrednosti kreatinina v serumu za starost in spol (11,21–23).

Tabela 3: Referenčne vrednosti serumskega kreatina za dojenčke, otroke in mladostnike. Povzeto po (24).

Starost	Referenčna vrednost serumskega kreatinina (μ mol/l)
15 dni do < 2 leti	8–31
2 leti do < 5 let	20–36
5 let do < 12 let	26–51
12 let do < 15 let	38–68
15 let do < 19 let	41–71 (♀) 52–91 (♂)

Legenda: ♀ – moški, ♂ – ženske.

ETIOPATOGENEZA

ALO delimo na prerrenalno (hipoperfuzija ledvic), intrinzično (žilne bolezni, imunološki dejavniki, ishemija, toksični učinki) in postrenalno (motnje odtoka seča) (12), kar prikazujemo v Tabeli 4. Možne so tudi druge klasifikacije, ki jih uporabljamo manj pogosto. ALO lahko delimo tudi glede na okoliščine nastanka (bolnišnične, domače) ali glede na količino izločenega seča. Glede na količino izločenega seča opredelimo ALO kot stanje anurije, oligurije (izločanje seča < 1 ml/kg/h pri dojenčkih in $< 0,5$ ml/kg/h pri otrocih in mladostnikih, ki traja več kot šest ur), nonoligurije (izločanje seča več kot šest ur > 1 ml/kg/h za dojenčke in $> 0,5$ ml/kg/h za otroke in mladostnike) ali poliurije (izločanje seča > 3 ml/kg/h).

Tabela 4: Razdelitev akutne ledvične okvare/insuficience glede na etiologijo. Povzeto po (1,2).

Razdelitev akutne ledvične okvare/insuficience	Mehanizem	Etiologija
prerenalna	zmanjšan znotrajžilni volumen	dehidracija, bruhanje, driska, krvavitev ob kirurškem posegu, poškodba prebavil, diuretiki, opekline, septični šok, nefrotski sindrom, diabetes insipidus, pankreatitis, peritonitis, ciroza jeter
	zmanjšana srčna funkcija	srčno popuščanje, aritmije
	periferna vazodilatacija	sepsa, anafilaksija, antihipertenzivi
	ledvična vazokonstrikcija	sepsa, nesteroidni antirevmatiki, ACE inhibitorji
intrinzična	akutna tubulna nekroza	podaljšana ishemija, nefrotoksini, hipotenzija, sepsa, hemoglobinurija/mioglobinurija ob hemolizi, poškodbi mišic
	glomerulonefritis	postinfekcijski GN, hitro potekajoči GN, Henoch-Schönleinova purpura
	intersticijske bolezni ledvic	intersticijski nefritis, okužbe, maligne infiltracije
	žilna bolezen ledvic	hemolitično-uremični sindrom, tromboza ledvične vene, embolija, vaskulitis pri npr. sistemskem eritematoznem lupusu, IgA GN, granulomatozi s poliangiitizmom
postrenalna	strukturalna odtočna motnja	posteriorna valvula sečnice, kamni, strdki, ureterokela, pritisk od zunaj (tumorji)
	funkcionalna odtočna motnja	nevrogeni mehur

Legenda: ACE – angiotenzinska konvertaza. GN – glomerulonefritis.

Značilnost prerrenalne ALO je zmanjšanje ledvične prekrvitve. Je najpogostejša oblika pediatrične ALO in je posledica hipovolemije zaradi krvavitve, izgube tekočin

skozi prebavila, seč, kožo ali zmanjšanja učinkovitega krvnega obtoka, npr. ob srčnem popuščanju, septičnem šoku ali jetrni cirozi. Čeprav je pri tej obliki ALO hitrost GR zmanjšana, ostane ledvična tubulna funkcija neokrnjena, kar se kaže z veliko reabsorpcijo natrija in vode, kar vodi v oligurijo. Običajno se ob vzpostavitvi normalne ledvične perfuzije GF in pretok seča normalizirata (2).

Za intrinzično ali intrarenalno ALO je značilna strukturna poškodba ledvičnega parenhima. Najpogostejši vzroki intrinzične bolezni so dolgotrajna hipoperfuzija, sepsa, nefrotoksini ali težje oblike bolezni glomerulov (2). Postrenalna ali obstruktivna ALO je običajno posledica prirojenih ali pridobljenih anatomskih ovir spodnjih sečil (2).

Možen je tudi prehod iz ene oblike v drugo. Hipoperfuzija ledvic, ki traja daljši čas, lahko privede do akutne tubulne nekroze in do intrinzične poškodbe ledvic. Akutna tubulna nekroza je najpogostejši intrinzični razlog za ALO pri otrocih (1). Otroci z akutno tubulno nekrozo in nefrotoksično obliko ALO imajo zaradi motnje v koncentriranju seča predvsem poliurično obliko ALO (2). Tudi pri dlje časa trajajoči obstruktivni motnji lahko pride kasneje do intrinzične oblike. Kot zanimivost izpostavljamo, da večja motnja v prekrvljenosti ledvic lahko povzroči nekrozo ledvične skorje, čeprav ne privede do venske ali arterijske tromboze (1).

KLINIČNA SLIKA

Pri ugotavljanju vzroka bolezni nam pomagata dobra anamneza in klinični pregled. Od vzroka ALO je odvisna klinična slika (1). Za prerrenalno poškodbo so značilni anamnestični podatki o bruhanju, driski, krvavitvi, sepsi z oligurijo, velike izgube seča pri ketoacidozi, opeklinah (1, 2). V kliničnem statusu se ob tem običajno pojavijo tahikardija, filiformni utrip, suhe sluznice, slabši turgor kože in ortostatsko nihanje krvnega tlaka (1).

Pri intrinzični ALO gre najpogosteje etiološko za podaljšano obdobje hipoperfuzije. V okolju intenzivne nege je pogosto večfaktorska s hkratnimi ishemičnimi, nefrotoksičnimi in septičnimi dogodki, ki poslabšujejo ALO (2). Pri intrinzičnih oblikah ALO so pogosto prisotni znaki hipervolemije (npr. periferni edemi, hipertenzija, povečano srce na rentgenskem posnetku, galopni srčni ritem in pljučni edem). Značilni so oligurija in znaki sistemske prizadetosti. Značilne so tudi eritrociturija, levkociturija in proteinurija (1).

Če gre pri intrinzični obliki za prizadetost žil, lahko posumimo na tipični ali atipični hemolitično-uremični

sindrom (HUS), zlasti z anamnezo in klinično sliko krvave driske z oligurijo (1,2). Možne so tudi trombotične mikroangiopatije, vaskulitisi in žilna tromboza. Pri venski trombozi lahko npr. zatipamo povečane ledvice (2). Za sistemske vaskulitise so značilne kožne petehije in neiztisljiv makulopapulozni izpuščaj. Prizadetost ledvic se lahko pojavi v sklopu sistemske bolezni, kot sta npr. sistemski eritematozni lupus ali Henoch-Schönleinova purpura (1).

Pri otrocih z nefrotskim sindromom opazimo edeme (1). Podatek o okužbi dihal ali impetigo nekaj tednov pred pojavom ALO kaže na akutni postinfekcijski glomerulonefritis (GN) in torej intrinzično obliko ALO s prizadetostjo glomerulov (1,2). Pri GN se pogosto pojavi tudi arterijska hipertenzija (2).

Pri intrinzični obliki ALO so vzroki tubulne in intersticijske bolezni ledvic pri otrocih običajno okužbe in neželene reakcije na zdravila (25). Anamnestično preverimo podatek uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil, aminoglikozidov, amfotericina B, zaviralcev kalcinevrina in cisplatina (26–28). Intrinzično ALO lahko povzroči tudi sproščanje endogenih nefrotoksinov, npr. mioglobina ob rhabdomiolizi in hemoglobina ob intravaskularni hemolizi (2).

Postrenalna ALO je lahko posledica obojestranske zapore sečil ali zapore sečil solitarne ledvice. Vzroki postrenalne ALO vključujejo ledvične kamne, krvne strdke, nevrogeni mehur in zdravila, ki povzročajo zastajanje seča (2). Na stanje lahko posumimo že pri novorojenčku, ki je anuričen ali oliguričen. Takrat gre najverjetneje za pomembno prirojeno malformacijo sečil, kot sta posteriorna valvula sečnice ali obojestranska hidronefroza zaradi pieloureterne ali ureterovezikalne zapore. Možna je tudi obojestranska tromboza ledvične vene ali avtosomna recesivna policistična bolezen ledvic (1). Če gre za obstruktivno anomalijo, lahko tipljemo bolečo rezistenco ledveno ali pod obema rebrnima lokoma, lahko tudi poln sečni mehur nad sramno kostjo (1).

DIAGNOSTICIRANJE

Za diagnosticiranje ALO so potrebni dobra anamneza in klinični pregled, ocena hitrosti GF, pregled seča in izvedba usmerjenih funkcionalnih in morfoloških preiskav sečil (1). V klinični sliki iščemo tipične znake, kot so edemi, oligurija ali anurija, huda hematurija in/ali hipertenzija (2). Za oceno ledvične funkcije najpogosteje uporabljamo vrednost serumskega kreatinina. Zaradi poškodbe ledvic pride do zmanjšanja hitrosti GF, kar se odraža v povečanju serumskega kreatinina. Serumsko koncentracija kreatinina

dobro služi sledenju ledvične funkcije, manj natančna je ob enkratni meritvi, saj se normalne vrednosti serumskega kreatinina odvisne od številnih dejavnikov, kot so starost, mišična masa, spol in stanje hidracije (2). Poleg tega pri nenadnem zmanjšanju GF ne preteče dovolj časa za kopičenje kreatinina in zato ne odraža dejanske stopnje ALO (1). Če ni jasno, ali je hitrost GF zmanjšana glede na začetno vrednost kreatinina, so potrebne nadaljnje meritve kreatinina v 12-urnem intervalu ali ocena povišanja serumskega kreatinina v 24 urah (2).

Analiza seča je v pomoč v diagnosticiranju vzroka ALO. Normalen ali minimalno spremenjen seč kaže na prerrenalno ALO ali zaporo sečil (postrenalna ALO) (1). Nasprotno pa imajo bolniki z intrinzično ALO, zlasti tisti z glomerulno boleznijo ali akutno tubulno nekrozo (ATN), običajno hematurijo in/ali proteinurijo (2). Za ATN je prav tako značilna nižja koncentracijska sposobnost ledvic s specifično težo seča < 1,010. V primeru prerrenalne ALO pa je nasprotno lahko specifična teža seča večja od 1,020 (2). Za razlikovanje med intrinzično in prerrenalno ALO nam lahko pomaga tudi enačba za frakcijsko izločanje natrija v seču (1,2).

Na možnost ATN kažejo tudi rjavi granularni cilindri in epitelne celice. Eritrocitni cilindri so značilni za GN. Ob pojavu dismorfni eritrocitov, hipertenzije in znakov ALO gre za nefritični sindrom, ki je pogosto povezan z GN (2). Proteinurija se pojavi pri GN in nefrotskem sindromu (1,2). Piurija, granulocitni cilindri in zmerna proteinurija kažejo na prizadetost tubulov, intersticijski nefritis ali okužbo sečil (1,2). Ob pozitivnem rezultatu na hem na urinskem testnem lističu ob odsotnosti rdečih krvnih celic v sedimentu moramo pomisliti na hemolizo ali rbdomiolizo (2).

V ostalih laboratorijskih izvidih lahko pri HUS vidimo fragmentocite/shizocite, anemijo, trombocitopenijo in levkociturijo (1). Pri sumu na GN naredimo teste za sistemski vaskulitis. Pri nekaterih intersticijskih nefritisih sta prisotni eozinofilija in eozinofilurija. Pri uratni nefropatiji opažamo visoke vrednosti sečne kisline, ki so lahko posledica tumorske lize (1,2). Hipokomplementemijo (znižane fragmente komplementa C3 in komplementa C4, znižanje aktivnosti komplementa s testoma CH50 in AH50) opazimo pri bolnikih s poststreptokoknim GN, "shunt" nefritisom in nefritisom, povezanim s subakutnim bakterijskim endokarditisom (2). Ob sumu na poststreptokokni GN svetujemo testiranje na prisotnost antistreptokoknih protiteles (2).

Novejše raziskave so se osredotočile na prepoznavanje bioloških označevalcev, ki bi natančneje napovedali ALO v

zgodnjih fazah poškodbe. Novi obetavni biološki označevalci so NGAL (*angl.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (*angl.* kidney injury molecule-1), IL-18 (*angl.* interleukin-18), FGF23 (*angl.* fibroblast growth factor 23), IGFBP (*angl.* insulin growth factor binding protein 7) in TIMP-2 (*angl.* tissue inhibitor of metalloproteinases 2) (29–36).

Ultrazvočni (UZ) pregled ledvic svetujemo pri vseh otrocih z ALO (1). Prikaže lahko prisotnost solitarne ledvice, določimo lahko velikost ledvic in pregledamo ledvični parenhim. Koristen je tudi pri diagnosticiranju zapore sečil ali zapore glavnih ledvičnih žil (2). Pri intrinzični obliki ALO so ultrazvočno ledvice povečane, hiperehogene in imajo porušeno kortikomedularno razmejitev (1). Poleg tega je lahko UZ ledvic koristen pri razlikovanju med ALO in kronično ledvično boleznijo (KLB). Običajno so ledvice pri ALO normalne velikosti ali povečane (zaradi vnetja ali edema) s povečano ehogenostjo, medtem ko so ledvice pri KLB pogosto majhne in skrčene (2). Z UZ preiskavo lahko najdemo tudi hidronefrozo, ki je lahko posledica zapore v sečnih izvodilih ali vezikoureternega refluksa (VUR). V tem primeru so indicirane dodatne preiskave, kot so mikcijska cistouretrografija, sekvenčna scintigrafija ledvic, včasih sta potrebni tudi računalniškotomografska ali magnetnoresnana preiskava sečil (1).

Biopsija ledvice je pri ALO redko indicirana, vendar moramo o njej razmisliti, če z neinvazivnimi preiskavami ne moremo postaviti diagnoze. Najpogosteje je indicirana pri bolnikih s sumom na akutni GN, intersticijski nefritis ali lupusni nefritis (1,2).

ZDRAVLJENJE

Ukrepi za preprečevanje ALO vključujejo dajanje tekočin pri bolnikih z velikim tveganjem za razvoj ALO, dovoljšno nadomeščanje tekočin pri bolnikih s hipovolemijo, izogibanje hipotenziji pri kritično bolnih otrocih z zagotavljanjem inotropne podpore in prilagoditev uporabe nefrotoksičnih zdravil z natančnim spremljanjem delovanja ledvic (2). Izogibati se moramo tako čezmerni kot tudi pomanjkljivi volemiji (1). Svetujemo redno spremljanje telesne teže in diurez, zato pogosto za merjenje diurez prehodno vstavimo urinski kateter (1). Pri sumu na prerrenalno ALO svetujemo bolus fiziološke raztopine (FR) 20 ml/kg v 20–30 minutah intravensko. Če se diureza po prvem poskusu ne izboljša, bolusa fiziološke raztopine ne ponavljamo (1).

Čeprav učinkovitost manitola, diuretikov Henleyjeve zanke, nizkih odmerkov dopamina, fenoldopama, natriuretičnega peptida in N-acetilcisteina za preprečevanje ALO ni

dokazana (2), jih v klinični praksi v nekaterih primerih še vedno uporabljamo (1). Pri prepričljivi hipervolemiji bolusa fiziološke raztopine ne smemo dati. Takrat lahko za vzpostavitev diureze v zgodnji fazi ALO uporabimo diuretik (npr. furosemid v odmerku 1–2 mg/kg telesne teže (1) do 2–5 mg/kg (2)). Če se diureza po prvem poskusu ne izboljša, bolusa diuretika ne ponavljamo (1). Če je bil učinkovit, z zdravljenjem nadaljujemo, običajno v trajni infuziji (0,1–0,3 mg/kg/h) (2), saj bi naj bilo to manj škodljivo kot dajanje bolusov (1). Uporabo na daljši rok odsvetujemo (2).

Čeprav smo v enotah pediatrične intenzivne medicine za spodbujanje pretoka seča uporabljali tudi nizke odmerke dopamina ($< 5 \mu\text{g/kg/min}$) (1), so v metaanalizi 3359 bolnikov z ALO ali tveganjem ALO dokazali neučinkovitost dopamina kljub za približno četrtno večji diurezi (37). Tako odsvetujemo rutinsko uporabo dopamina, diuretikov Henleyjeve zanke in manitola, saj so bili dokazani neželeni učinki učinkovin pri otrocih z ALO (2). Tudi sicer svetujemo izogibanje ostalim nefrotoksičnim učinkovinam in prilagoditev odmerjanja zdravil, ki se izločajo skozi ledvice, na podlagi preostale ledvične funkcije. Svetujemo tudi redno spremljanje serumskih koncentracij predpisanih zdravil (npr. antibiotikov) (1,2).

Spremljati moramo stanje elektrolitov (1). Pri otrocih s poliurično ALO je občasno potrebno nadomeščanje izgub elektrolitov. Bolniki z oligurijo ali anurijo ne smejo prejemati kalija ali fosforja (2). Ob simptomatski hipokalcemiji nadomeščamo kalcij intravensko. Ob hiperfosfatemiji omejimo vnos fosfata s hrano, v nekaterih primerih je potrebno dodajati vezalce fosfata (npr. sevelamer karbonat) (1). Vnos natrija moramo omejiti na 2–3 mEq/kg na dan, kar prepreči zastajanje natrija in tekočin s hipertenzijo, ki je pogost zaplet ALO (2).

Hiperkalemija je najpogostejši zaplet ALO (1,2) in je zaradi tveganja aritmij potencialno smrtno nevarna (1,2). Spremljati moramo raven kalija (2) ter se izogibati hrani, tekočinam in zdravilom, ki vsebujejo kalij (1). Pomik kalija v celice dosežemo z glukozo in inzulinom ter agonisti betaadrenergičnih receptorjev. Pri povišani srčni vzdražnosti ob hiperkalemiji jo lahko zmanjšamo z intravenskim kalcijem. Za povečano izločanje kalija iz telesa se poslužujemo diuretikov, izmenjevalcev kalija v črevesu (npr. prašek Sorbisterit) in dialize (1). Metabolna acidoza je pogosta pri otrocih z ALO. Kljub polemiki glede uporabe natrijevega bikarbonata ob hudi metabolni acidozi zaradi potencialnih škodljivih učinkov ga v praksi še vedno uporabimo, če smo izčrpali druge možnosti (2).

ALO je povezana z izrazitim katabolizmom. Za izboljšanje procesa okrevanja moramo zagotoviti dobro prehransko

podporo. Ustrezna prehrana vključuje običajne vzdrževalne potrebe in dodatne kalorije za zadovoljevanje katabolnih potreb. Pri dojenčkih naj bi energijski vnos znašal vsaj 120 kcal/kg/dan, pri starejših otrocih pa vsaj 150 % vzdrževalnih potreb (2).

Indikacije za nadomestno ledvično zdravljenje pri ALO vključujejo klinično pomembno preobremenitev s tekočinami, ki se ne odziva na zdravljenje z diuretiki, hiperkalemijo, acidozo, ki se ne odzivata na zdravljenje, in uremijo (1,2). Izbiramo med peritonealno dializo (ki je zlasti primerna pri majhnih otrocih), intermitentno hemodializo in kontinuiranimi metodami dializnega zdravljenja (1).

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Napoved izida boleznii po ALO je odvisna od osnovnega vzroka nastanka, poteka zdravljenja in morebitnih pridruženih boleznii (1). ALO pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih je povezana s povečano umrljivostjo, zlasti pri bolnikih, ki so kritično bolni in/ali potrebujejo nadomestno ledvično zdravljenje (1,2). Če pride do ALO v obdobju nefronogeneze, tj. pred 34. tednom nosečnosti, so posledice lahko še posebej hude (1).

Najpogostejša zapleta zdravljenja ALO sta okužba in sepsa. Smrtnost je višja pri otrocih, ki imajo ALO v sklopu večorganske odpovedi, kot pri otrocih z intrinzično obliko ALO zaradi HUS, GN ali intersticijskega nefritisa. Zelo dobro napoved izida s popolno popravo ledvičnega delovanja imajo običajno otroci z nefrotoksično ali ishemično hipoksično obliko ALO (1).

Otroci z ALO so izpostavljeni dolgoročnemu povečanemu tveganju KLB, vključno s končno ledvično odpovedjo (1,2). Tveganje je povečano navkljub začetnemu okrevanju do normalnega ledvičnega delovanja (1,2). Posebej so izpostavljeni bolniki, ki so preboleli ALO z velikim številom prizadetih nefronov (npr. pri HUS, hitro napredujočem GN), saj kompenzatorna hiperfiltracija skozi preživele nefrone postopno privede do glomeruloskleroze (1).

Bolnike po ALO moramo spremljati vse življenje in nadzorovati delovanje ledvic, urinski izvid in vrednosti krvnega tlaka (1). Za otroke z zmerno do hudo ALO in tiste, ki so prejeli nadomestno ledvično zdravljenje z dializo, svetujemo vsaj enkrat letno spremljanje prvih pet let in ob pojavu znakov KLB tudi v odraslost (2).

ZAKLJUČEK

ALO je opredeljena z nenadnim poslabšanjem ledvičnega delovanja zaradi hitrega zmanjšanja GF in okvare tubulov,

ki je posledica poškodbe ledvic. ALO delimo na prerenalno (hipoperfuzija ledvic), intrinzično (žilne bolezni, imunološki dejavniki, ishemija, toksični učinki) in postrenalno (motnje odtoka seča). Ukrepi za preprečevanje ALO vključujejo dajanje tekočin pri bolnikih z velikim tveganjem ALO, izogibanje hipotenziji pri kritično bolnih otrocih z zagotavljanjem inotropne podpore, ko je potrebna, in prilagoditev uporabe nefrotoksičnih zdravil z natančnim spremljanjem delovanja ledvic. Izogibati se moramo tako hipervolemiji kot hipovolemiji. Napoved po ALO je odvisna od osnovnega vzroka nastanka, poteka zdravljenja in morebitnih pridruženih bolezni. Otroci z ALO so izpostavljeni dolgoročno večjemu tveganju KLB, zato jih moramo spremljati vse življenje.

LITERATURA

- Meglič A, Novljan G. Bolezni sečil. In: Kržišnik C, ed. *Pediatrija*. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 2014.
- Devarajan P, Mattoo TK, Hoppin AG. Acute kidney injury in children: clinical features, evaluation, and diagnosis. Uptodate; 2022 [cited 2023 May 20]. Available from: <https://shorturl.at/ozSUV>.
- Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, Callahan M, Kiryluk K, D'Agati VD, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 599–612.
- Roy JP, Devarajan P. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Indian J Pediatr*. 2020; 87: 600–7.
- Devarajan P. The current state of the art in acute kidney injury. *Front Pediatr*. 2020; 8: 70.
- Sandokji I, Greenberg JH. Novel biomarkers of acute kidney injury in children: an update on recent findings. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32: 354–9.
- Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, Parikh CR, Kashani K, Okusa MD, et al. AKI! Now Initiative: recommendations for awareness, recognition, and management of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15: 1838–47.
- Basu RK. Acute kidney injury in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Ann*. 2018; 47: e286–91.
- Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14: 607–25.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007; 71: 1028–35.
- Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 948–54.
- Slater MB, Anand V, Uleryk EM, Parshuram CS. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity. *Kidney Int*. 2012; 81: 791–8.
- Gharaibeh KA, Hamadah AM, El-Zoghby ZM, Lieske JC, Larson TS, Leung N. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2018; 3: 337–42.
- Volpon LC, Sugo EK, Carlotti AP. Diagnostic and prognostic value of serum cystatin C in critically ill children with acute kidney injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16: e125–31.
- Nakhjavan-Shahraki B, Youseffard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. 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*. 2017; 18: 120.
- Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 554–61.
- Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 1481–8.
- Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: different from acute renal failure but how and why. *Curr Pediatr Rep*. 2013; 1: 34–40.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 1–141.
- Ciccia E, Devarajan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017; 10: 77–84.
- Tschudy KM, Arcara KM, eds. *The Harriet Lane handbook*, 19th ed. St. Louis: Mosby; 2012. p. 642.
- Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of renal function during childhood. *Pediatr Rev*. 1996; 17: 175–80.
- Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem*. 2012; 58: 854–68.
- Fliser E. Laboratorijske preiskave: s-kreatinin. UKC Maribor; 2023 [cited 2023 May 20]. Available from: <https://www.ukc-mb.si/oddelki-slu%2520%25BEbe-enote/skupni-medicinski-oddelki/oddelek-za-laboratorijsko-diagnostiko/laboratorijske-preiskave/centralni-laboratorij/s-kreatinin-4982>.
- Howell M, Sebire NJ, Marks SD, Tullus K. Biopsy-proven paediatric tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1625–30.
- Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 856–63.
- Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 2159–73.
- McMahon KR, Rassekh SR, Schultz KR, Blydt-Hansen T, Cuvelier GDE, Mammen C, et al. Epidemiologic characteristics of acute kidney injury during cisplatin infusions in children treated for cancer. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e203639.
- Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23:194–200.
- Nehus E, Kaddourah A, Bennett M, Pyles O, Devarajan P. Subclinical kidney injury in children receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs after cardiac surgery. *J Pediatr*. 2017; 189: 175–80.
- Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007; 11: R84.
- Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006; 70: 199–203.
- Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002; 62: 237–44.
- Filho LT, Grande AJ, Colonetti T, Possamai Della ÉS, da Rosa MI. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury diagnosis in children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 1979–88.
- Volovelsky O, Terrell TC, Swain H, Bennett MR, Cooper DS, Goldstein SL. Preoperative level of FGF23 predicts severe acute kidney injury after heart surgery in children. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 2363–70.
- Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005; 42: 510.

Avtor za dopisovanje:

Tjaša Hertiš Petek, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: tjasahertispetek@gmail.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



ZDRAVSTVENA NEGA OTROKA Z AKUTNO LEDVIČNO ODPOVEDJO

HEALTH CARE OF THE CHILD WITH ACUTE RENAL FAILURE

Kristina Samardžija

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Izhodišča: Akutna ledvična okvara (ALO) je sindrom, za katerega je značilno hitro zvišanje vrednosti serumskega kreatinina ali zmanjšano izločanje urina ali oboje. ALO je opredeljena z nenadnim poslabšanjem ledvičnega delovanja – od diskretnih sprememb biokemijskih kazalnikov do odpovedi ledvic, ki zahteva umetno ledvično podporo. Gre za pogost pojav pri kritično bolnih otrocih, ki je povezan je z večjo obolevnostjo, podaljšanim bivanjem v bolnišnici in visokim tveganjem umrljivosti. Na oddelkih za intenzivno nego z ALO pogosto povezujejo odpoved drugih organov, hudo okužbo in srčno-žilni kolaps s šokom ter akutno prisotnost v bolnišnici.

Metode: Izvedli smo opisno raziskavo z deskriptivno metodo dela. Uporabili smo kvalitativno metodologijo.

Rezultati: Morebitni zapleti ALO so preobremenitev s tekočino, hipertenzija, metabolna acidoza, hiperkalemija in hiponatremija. Otroci z ALO so običajno v katabolizmu in imajo povečane presnovne potrebe, zato je na mestu ustrezna prehranska podpora z maksimiziranjem energijskega vnosa. Zdravstveno nego otroka z akutno ledvično odpovedjo načrtujemo individualno glede na otrokove potrebe. Diplomirana medicinska sestra zato za vsakega otroka pripravi individualni načrt zdravstvene nege za 24 ur glede na diagnoze v dokumentu NANDA International Negovalne diagnoze: definicije in klasifikacija 2018–2020 in glede na otrokove potrebe.

Zaključek: Akutna ledvična odpoved je kritična bolezen, ki nastopa samostojno ali v sklopu odpovedi drugih organskih sistemov. Izjemnega pomena je, da imajo diplomirane medicinske sestre v intenzivnih enotah dodatna znanja glede ravnanja s kritično bolnimi otroki.

Ključne besede: *zdravstvena oskrba, ledvična okvara, pediatrična populacija, dializa, proces zdravstvene nege.*

ABSTRACT

Background: Acute kidney injury (AKI) is a syndrome defined by a rapid increase in serum creatinine, decreased urine output, or both. AKI is defined as a sudden decrease in kidney function that can range from discrete changes in biochemical markers to kidney failure requiring artificial renal support. It is a common occurrence in critically ill children. The disease is associated with morbidity, prolonged hospital stays and a high mortality risk. In the intensive care unit, AKI is often associated with other organ failure, severe infection, cardiovascular collapse with shock, and acute hospital stays.

Methods: We used a qualitative methodology in the preparation of the professional article. Descriptive research was conducted using the descriptive method.

Results: Complications that occur as a result of AKI include fluid overload, hypertension, metabolic acidosis, hyperkalaemia, and hyponatremia. Children with AKI are usually catabolic and have increased metabolic needs. Adequate nutritional support by maximising caloric intake is desirable. Nursing care planning for a child with acute renal failure is carried out individually, based on the child's needs. The registered nurse makes an individual nursing care plan for 24 hours in accordance with the nursing diagnoses according to NANDA International Nursing diagnoses: definitions and classification 2018-2020 with regard to the child's needs.

Conclusion: Acute renal failure is a critical disease, which often occurs as an individual disease or simultaneously with the failure of other organ systems. For this reason, the training of graduate nurses in intensive care units who work with critically ill children is of utmost importance. They must have additional expertise to work with such children.

Key words: *health care, kidney failure, paediatric population, dialysis, nursing process.*

UVOD

Ledvična bolezen pri otrocih je pogosta po vsem svetu, saj letno pojavnost (incidenca) ocenjujejo na 8 % (1). Akutna ledvična odpoved, ki jo danes imenujemo akutna ledvična okvara (ALO), je prav tako pogosto stanje pri hospitaliziranih otrocih, njeno pojavnost pa ocenjujejo na 33,7 % (2). Bременa ledvične bolezni pri otrocih v večini držav v razvoju, vključno s podsaharsko Afriko, ne poznamo in ga zaradi pomanjkanja podatkov o ledvičnih boleznih pri otrocih in odsotnosti ledvičnih registrov na splošno težko ocenimo. Na voljo je le nekaj bolnišničnih raziskav, vzorec ledvične bolezni pri otrocih pa je spremenljiv (3-5). V državah v razvoju so najpogostejši vzroki ALO septikemija, driska, sepsa, malarija in hemolitično-uremični sindrom (1,6). ALO opredelimo z nenadnim poslabšanjem delovanja ledvic – od diskretnih sprememb vrednosti biokemijskih kazalnikov do ledvične odpovedi, ki zahteva umetno ledvično podporo. Je resen zaplet z visokima obolevnostjo in umrljivostjo ter je pogosto večfaktorske etiologije (7). ALO je sindrom, opredeljen s hitrim zvišanjem serumskega kreatinina, zmanjšanim izločanjem urina ali obema pojavoma (8). Je pogosto stanje pri otrocih, ki se zdravijo v bolnišnici, zlasti pri kritično bolnih. ALO je povezana z visoko obolevnostjo, podaljšanim bivanjem v bolnišnici in velikim tveganjem umrljivosti (9). Potencialni vzroki ALO v enotah pediatrične intenzivne terapije so sepsa, presaditve organov in srčno-žilni kirurški posegi (10,11). V večini primerov je akutno zmanjšanje ledvične funkcije sekundarno zaradi poškodbe tubulov, ki povzroči funkcionalno ali strukturno spremembo v ledvicah. ALO pri otrocih je dinamična entiteta s številnimi vzroki, zato je pomembno, da jo zgodaj odkrijemo ter jo preprečimo ali zdravimo. Zdravljenje ALO pri otrocih zahteva posebno pozornost (12).

AKUTNA LEDVIČNA ODPOVED NA ODDELKU ZA INTENZIVNO NEGO IN TERAPIJO

Na oddelku za intenzivno nego je ALO pogosto povezana z odpovedjo drugih organov, hudo okužbo, srčno-žilnim kolapsom s šokom in z akutno prisotnostjo v bolnišnici. Bolezen lahko obstaja tudi hkrati z drugimi simptomi ali izhaja iz drugih sindromov, kot so toksičnost zdravil, odpoved srca in jeter, kirurški posegi na srcu ali večje žilne operacije. Na razvoj ALO pomembno vplivajo kronična stanja in premorbidno zdravje, ki pomeni dovzetnost za ALO. Ker gre za kombinacijo izpostavljenosti, velja za kritično stanje (13).

Odkrivanje in obvladovanje življenjsko nevarnih zapletov zahteva takojšnjo pozornost. Kritična ocena vključuje merjenje krvnega tlaka, pregled očesnega fundusa in iskanje znakov kongestivnega srčnega popuščanja, preobremenitve s tekočino, acidoze in anemije. Poskrbimo za krvne preiskave, s katerimi določimo vrednosti hemoglobina, sečnine, kreatinina, natrija, kalija in bikarbonata. Zaradi suma na povišane vrednosti kalija opravimo elektrokardiografijo (EKG), zaradi pljučnega edema pa poskrbimo za rentgensko slikanje (RTG) (12).

ZAPLETI PRI OTROKU Z ALO

Možni zapleti pri otroku z ALO so preobremenjenost s tekočino, hipertenzija, metabolna acidoza, hiperkalemija in hiponatremija.

- Peobremenjenost s tekočino: omejimo vnos tekočine in merimo tekočinsko bilanco.

Pri pljučnem edemu dodamo kisik glede na otrokove potrebe in damo furosemid po naročilu zdravnika.

- Hipertenzija: simptomatsko hipertenzijo zdravimo z zdravili po naročilu zdravnika.
- Metabolna acidoza: uporabimo natrijev bikarbonat, ki ga damo v obliki bolusa, dodamo v infuzijsko mešanico ali ga damo v peroralni obliki po zdravnikovem naročilu.
- Hiperkalemija: redno spremljamo mikro kislinsko-bazično ravnovesje in damo zdravila po naročilu zdravnika.
- Hiponatremija (natrij < 130 mEq/l) je običajno posledica čezmernega vnosa tekočine in ne izgube soli. Koncentracija natrija v krvi > 125 mEq/l redko povzroča simptome. Najbolje jo obvladamo z omejitvijo vnosa tekočin, otroke z vztrajajočo hiponatremijo pa zdravimo z dializo. Zdravljenje s hipertonično fiziološko raztopino (3 %) je namenjeno bolnikom s simptomatsko hiponatremijo (encefalopatija, letargija in epileptični napadi), a ga zaradi možnih zapletov preobremenitve s tekočino, hipertenzije in intraventrikularne krvavitve uporabljamo zelo previdno (12).

PREPOZNAVANJE ALO PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI Z AKUTNO BOLEZNIJO

Sum na ALO (merjenje serumskega kreatinina in primerjava z izhodiščno vrednostjo) postavimo ob prisotnosti kronične ledvične bolezni, srčnem popuščanju, bolezni jeter, zgodovini ALO, oliguriji (izločanje urina

< 0,5 ml/kg/uro), nevrološki ali kognitivni okvari ali invalidnosti, hipovolemiji, hipotenziji, hudi driski (zlasti krvavi), uporabi zdravil z nefrotoksičnim potencialom (npr. nesteroidni antirevmatiki (NSAID), aminoglikozidi, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), zaviralci angiotenzina in diuretiki) v zadnjem tednu, simptomih ali anamnezi zapore sečil ali stanju, ki bi lahko povzročilo zaporo, sepsi, poslabšanju zgodnjih opozorilnih simptomov, znakih nefritisa (npr. edem ali hematurija) in hematoloških malignih boleznih (14,15).

PREHRANJEVANJE IN PITJE PRI OTROCIH Z ALO

Otroci z ALO so običajno v katabolizmu in imajo povečane presnovne potrebe. Z ustrežno prehransko podporo poskrbimo za maksimalen vnos kalorij, saj z omejitvijo volumna med oligurično fazo pogosto močno omejimo energijski vnos. Prehrana mora vsebovati 0,8–1,2 g/kg beljakovin pri dojenčkih in 0,6–0,8 g/kg pri starejših otrocih ter najmanj 50–60 kcal/kg. To dosežemo z vnosom velikih količin ogljikovih hidratov in maščob. Ob uvedbi dialize vnos prehranskih tekočin in elektrolitov bolj omejimo ter zagotovimo dodajanje vitaminov in mikrohranil (12).

Otroka po možnosti hranimo enteralno. Otroke s hipermetabolizmom začnemo hraniti čim prej, pri čemer zaradi tveganja ledvične odpovedi nikoli ne smemo odložiti uvedbe prehranskega zdravljenja. Parenteralna prehrana je indicirana šele po obvladanju akutne faze šoka in hudih presnovnih motenj. Omejitve velikih količin dosežemo z intermitentno dializo ali z neprekinjenim nadomestnim ledvičnim zdravljenjem (12).

OKUŽBE PRI OTROCIH Z ALO

Otroci z ALO so zelo dovzetni za razvoj okužb zaradi oslABLJENE imunosti, ki je posledica azotemije, podhranjenosti in invazivnih postopkov. Pri številnih otrocih so neposredni vzrok smrti različne okužbe (npr. okužbe dihal in sečil, peritonitis, sepsa), zato moramo vse postopke izvajati aseptično in skrbno nadzorovati intravenske linije, mesta vbodov kože pa redno čistiti in jih previjati. Poskrbeti moramo za natančno in dosledno ustno higieno, zlasti pri intubiranih otrocih in mladostnikih (2).

Na sepsa kažejo hipotermija, vztrajna hipotenzija, hiperkalemija in povišanje sečnine v krvi, ki ni sorazmerno z vrednostjo kreatinina. Otroke in mladostnike z ALO pogosto pregledujemo zaradi morebitne okužbe, ki je ne spremlja povišana telesna temperatura. Ob sumu

na okužbo odvezamo kri za hemokulturo in uvedemo zdravljenje z antibiotiki (12).

ZDRAVSTVENA NEGA OTROKA Z ALO

Medicinske sestre so pomembno vključene v delo multidisciplinarnega tima, saj pozornost namenjajo dejavnikom tveganja, zgodnjemu diagnosticiranju in pripravi ustrezne infrastrukture za učinkovito in varno izvajanje bolnišničnih posegov (16). Pri otrocih z velikim tveganjem ALO moramo redno spremljati izločanje urina in vrednost kreatinina v serumu, vsaj 48 ur v obdobju povečanega tveganja. O vseh odstopanjih nemudoma obvestimo zdravnika (17).

Načrtovanje zdravstvene nege otroka in mladostnika z ALO poteka individualno glede na njegove potrebe. Diplomirana medicinska sestra (DMS) izdelava individualni načrt zdravstvene nege za 24 ur glede na negovalne diagnoze v dokumentu NANDA International Negovalne diagnoze: definicije in klasifikacija 2018–2020.

Nekatere negovalne diagnoze pri ALO so:

- Nevarnost za elektrolitsko ravnovesje 00195;
- Nevarnost za neuravnovešen volumen tekočine 00025;
- Prenizek volumen tekočine 00027;
- Nevarnost za prenizek volumen tekočine 00028;
- Previsok volumen tekočine 00026;
- Prizadeto izločanje urina 00016;
- Retenca urina 00023;
- Obstipacija 00011;
- Nevarnost za obstipacijo 00015;
- Nevarnost za nestabilen krvni tlak 00267;
- Nevarnost za zmanjšano prekrvavitev srčnega tkiva 00200;
- Nevarnost za neučinkovito prekrvavitev možganskega tkiva 00201;
- Nevarnost za prekrvavitev perifernih tkiv 00204;
- Primanjkljaj v samooskrbi pri izvajanju osebne higiene 00108;
- Primanjkljaj v samooskrbi pri oblačenju 00109;
- Primanjkljaj v samooskrbi pri hranjenju 00102;

- Primanjkljaj v samooskrbi pri uporabi sanitarij 00110;
- Pomanjkljivo znanje 00126;
- Pripravljenost za doseganje višje ravni znanja 00161;
- Nevarnost za okužbo 00004;
- Nevarnost za poškodbo sečil 00250;
- Akutna bolečina 00132 (18).

Naloge DMS pri otroku z ALO so kompleksne in v večini odvisne od otrokovega zdravstvenega stanja in njegovih potreb. Med najbolj pomembne naloge DMS pri otroku z ALO uvrščamo 24-urno monitoriranje, ki zagotavlja stalno spremljanje vitalnih funkcij. Merjenje krvnega tlaka izvajamo po naročilu zdravnika. Če ima otrok z ALO arterijski dostop, krvni tlak merimo s t. i. krvavim arterijskim merjenjem krvnega tlaka. Ker sta pri otroku z ALO zelo pomembna vnos in iznos tekočin, medicinska sestra skrbi za merjenje tekočinske bilance ter beleženje in opazovanje izločenega urina. Tehtanje plenice ali urnih diurez je na mestu pri otrocih z ALO, ki imajo trajni urinski kateter. Otroka medicinska sestra tehta na 12 ur oziroma po naročilu zdravnika. Odvzem krvnih vzorcev izvaja po shemi, ki jo predpiše zdravnik, ter ob tem skrbi za ustrezen transport vzorcev in poročanje rezultatov. DMS tudi pripravlja in daje intravenske tekočine, ki jih prepíše zdravnik. O morebitnih spremembah otrokovega zdravstvenega stanja poroča zdravniku. Vsa opažanja, vrednosti in spremembe redno in dosledno vrednoti in dokumentira. Če otrok z ALO potrebuje peritonealno dializo ali hemodializo, se v multidisciplinarni tim vključi tudi za izvajanje dialize dodatno usposobljena DMS z oddelka za dializo (17,19).

ZAKLJUČEK

Akutna ledvična odpoved je kritično stanje, ki nastopi kot samostojna bolezen ali hkrati z odpovedjo drugih organskih sistemov. Poudariti moramo, da imajo DMS, ki v intenzivnih enotah delajo s kritično bolnimi otroki, dodatna znanja. Ob morebitni potrebi po dializi v multidisciplinarnem timu sodelujejo tudi DMS z dializnega oddelka. DMS pri negovanju otroka z ALO zdravstveno nego načrtuje po dokumentu NANDA International Negovalne diagnoze: definicije in klasifikacija 2018–2020 glede na otrokove potrebe ter izvaja postopke in posege v skladu s standardi ustanove. O morebitnih spremembah zdravstvenega stanja pri otroku z ALO redno obvešča zdravnika in aktivnosti zdravstvene nege izvaja po njegovih vsakokratnih navodilih.

LITERATURA

1. Halle MP, Lasap C, Barla E, Fouda H, Djantio H, Moduze BK, et al. Epidemiology and outcomes of children with renal failure in the pediatric ward of a tertiary hospital in Cameroon. *BMC Pediatr* 2017; 17: 202.
2. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1482–93.
3. Ocheke IE, Okolo SN, Bode-Thomas F, Agaba EI. Pattern of childhood renal diseases in Jos, Nigeria: a preliminary report. *J Med Trop* 2010; 12: 52–5.
4. Bhatta N, Shrestha P, Budhathoki S, Kalakheti B, Poudel P, Sinha A, et al. Profile of renal diseases in Nepalese children 2008; 6: 191–4.
5. Kari JA. Pediatric renal diseases in the Kingdom of Saudi Arabia. *World J Pediatr* 2012; 8: 217–21.
6. Hoefield R, Power A, Williams N, Lewington AJP. Preventing acute kidney injury: identifying risk and reducing injury. *Br J Hosp Med* 2011; 72: 492–6.
7. Cleto Yamane TL, Gomes CLR, Nogueira PK. Acute kidney injury epidemiology in pediatrics. *Braz J Nephrol* 2018; 41: 275–83.
8. Ronco C, Bellomo R, Kellum J.A. Acute kidney injury. *Lancet* 2019; 394: 1949–64.
9. Restrepo JM, Mondragon MV, Forero-Delgado JM, Lasso RE, Zamante E, Bravo Y, et al. Acute renal failure in children. Multicenter prospective cohort study in medium-complexity intensive care units from the Colombian southeast. *Plos One*. 2020; 15: e0235976.
10. Restrepo Restrepo JM, Manzi Tarapues E, Badiel Ocampo M. Prevalencia y caracterización de la población con insuficiencia renal aguda en la UCIP de la Fundación Valle del Lili. Enero 1996 y marzo 2006, Cali, Colombia. *Arch Latinoam Nefrol Pediatr* 2015; 15: 90–9.
11. Restrepo Restrepo JM, Castillo Cano GE, Ramirez Wurttemberg O. Detección y prevención temprana de la falla renal aguda en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico y cardiovascular de la Fundación Clínica Valle del Lili entre septiembre del 2009 y diciembre del 2011. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2012; 12: 221–6.
12. Gulati A, Bagga A. Management of acute renal failure in the pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 718–25.
13. Baldwin I, Mottes T. Acute kidney injury and continuous renal replacement therapy: A nursing perspective for my shift today in the intensive care unit. *Semin Dial* 2021; 34: 518–29.
14. Ftouh S, Lewington A. Prevention, detection and management of acute kidney injury: concise guideline. *Clin Med* 2014; 14: 61–5.
15. Ftouh S, Thomas M; Acute Kidney Injury Guideline Development Group. Acute kidney injury: summary of NICE guidance. *BMJ* 2013; 374: 1–6.
16. Nascimento RAM, Assunção MSC, Junior JMS, Amendola CP, Carvalho TM, Lima EQ, et al. Nurses' knowledge to identify early acute kidney injury. *Rev Esc Enferm USP* 2016; 50: 399–404.
17. Chair SK, Ashley C, Bhojani S, Caldwell A, Ellam T, Kaur A et al. Clinical practice guideline. Acute kidney injury (AKI). The Renal Association; 2019 [cited 2023 May 23]. Available from: <https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/FINAL-AKI-Guideline.pdf>.
18. NANDA International Inc. Negovalne diagnoze: definicije in klasifikacija 2018–2020. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babc in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2019.
19. Prendin A, Marineli E, Marinetto A, Diacampi C, Trevisan N, Strini V, et al. Pediatric nursing management of renal replacement therapy: intensive care nursing or dialysis nursing? *Nurs Crit Care*. 2021; 26: 510–16.

Avtor za dopisovanje:

Kristina Samardžija, dipl. m. s.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: kristina.samardžija123@gmail.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



VLOGA PREHRANE PRI OTROCIH Z AKUTNO LEDVIČNO OKVARO

THE ROLE OF NUTRITION IN CHILDREN WITH ACUTE KIDNEY INJURY

Mojca Podgoršek

Oddelek za prehrano in dietetiko, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Otroci z akutno ledvično okvaro so nagnjeni k poslabšanju prehranskega stanja, zato moramo izvajati dosledno prehransko presejanje, oceniti njihovo prehransko stanje in ustrezno ukrepati. Cilji prehranske intervencije pri akutni ledvični okvari vključujejo preprečevanje beljakovinsko-energijskih izgub, ohranjanje puste telesne mase, izogibanje presnovnim motnjam in optimiziranje zdravljenja z izboljšanjem izidov. Ker prehransko vodenje pri otrocih z akutno ledvično okvaro še ni standardizirano, moramo zaradi narave bolezni pogosto ocenjevati prehransko stanje in ustrezno prilagajati prehranske ukrepe.

Ključne besede: *ledvice, pediatrija, prehranska obravnava, energijski vnos, beljakovine.*

ABSTRACT

Children with acute kidney injury are prone to deterioration of their nutritional status, so it is necessary to carry out a suitable nutritional screening, assess their nutritional status and take appropriate measures. The goals of nutritional intervention in acute kidney injury include prevention of protein-energy wasting, preservation of lean body mass, avoidance of metabolic derangements, and optimisation of treatment by improving outcomes. However, nutritional management of children with acute kidney injury is not yet standardised, so due to the nature of the disease, frequent assessment of the nutritional status and adjustment of nutritional measures is necessary.

Key words: *kidneys, paediatrics, nutritional management, energy intake, protein.*

UVOD

Otroci z akutno ledvično okvaro so izpostavljeni tveganju podhranjenosti in poslabšanju prehranskega stanja, neustrezen prehranski vnos pa je pogosto odločilen dejavnik slabše rasti, nenapredovanja in povečane obolevnosti (1,2). Fiziološke spremembe zaradi akutne ledvične okvare povzročajo motnje v presnovi substrata in telesni sestavi, kar vodi do hiperkatabolizma (2,3). Sistemsko vnetje poveča razgradnjo mišičnih beljakovin, zmanjša sintezo albuminov in izkoriščanje beljakovin namesto v anabolizem preusmeri v jetrno sintezo beljakovin akutne faze (2,4). Vzdrževanje beljakovinskega ravnovesja v takšnih stanjih zato zahteva vsaj zadosten energijski in beljakovinski vnos. Pri kritično bolnih otrocih prehransko podporo pogosto odložimo, dokler ne stabiliziramo njihovega zdravstvenega stanja (2,3) (zaradi omejitve vnosa tekočin, črevesne intolerance ter prekinitve hranjenja zaradi diagnostičnih in terapevtskih postopkov) (5-7). Pa vendar sta izid zdravljenja in preživetje bolnika odvisna od ustrezne prehrane in ponovne vzpostavitve energijskega ravnovesja (2,8). Pediatrični bolniki so izrazito odvisni od prehranske podpore zaradi bolj intenzivnega anabolizma in manjših zalog hranil v primerjavi z odraslimi. Kritično bolnim pediatričnim bolnikom moramo zato pravočasno zagotoviti zadosten energijski in ustrezen beljakovinski vnos, da optimiziramo zdravljenje in omejimo učinek bolezni na rast (2). Prehransko vodenje pri otrocih z akutno ledvično okvaro še ni standardizirano, kar je posebej zahtevno za zdravstvene delavce, ki morajo tesno sodelovati, saj pogoste spremembe v kliničnem stanju ali zdravljenju vplivajo na prehranski načrt. Prehranska ocena in prehranska intervencija sta zato pri akutni ledvični okvari tako dinamični kot potek bolezni (1).

PREHRANSKO PRESEJANJE

Pri hospitaliziranih otrocih lahko podhranjenost poveča umrljivost, podaljša bivanje v bolnišnici ter poveča verjetnost ponovnega sprejema in stopnjo okužb. Ker so otroci z akutno ledvično okvaro izpostavljeni visokemu tveganju podhranjenosti, je potrebno ustrezno prehransko presejanje (1). Prehransko presejanje je pomemben prvi korak, ki dietetiku zagotovi podatek, da je bolnik prehransko ogrožen in da potrebuje nadaljnjo oceno prehranskega stanja. V pediatriji so na voljo različna orodja za prehransko presejanje (9), kot so PYMS (*angl.* Paediatric Yorkhill Malnutrition Score), STAMP (*angl.* Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics), STRONGkids in PNST (*angl.* Paediatric Nutrition Screening Tool). Čeprav nobeno od naštetih presejalnih orodij

ni specifično za otroke z akutno ledvično okvaro, ni razloga, da jih ne bi uporabili tudi pri njih. Potrebna pa je previdnost glede antropometričnih meritev telesne teže in glede sorazmernosti telesne teže z višino zaradi možnosti lažno pozitivnih rezultatov ali lažno negativnih rezultatov pri dehidriranih bolnikih oziroma pri bolnikih, ki so preobremenjeni s tekočino. Vsakega prehransko ogroženega bolnika napotimo k dietetiku na nadaljnjo prehransko oceno. Prehransko presejanje skušamo opraviti v 48 urah po sprejemu, s čimer omogočimo pravočasno prehransko oceno in po potrebi tudi ukrepanje (1,10). S pravočasnim posredovanjem zmanjšamo prehranski dolg ali omejimo čas, v katerem otroci z akutno ledvično okvaro ne zadovoljijo optimalnih prehranskih potreb (1).

OCENA PREHRANSKEGA STANJA

Natančna ocena prehranskega stanja hospitaliziranega otroka je odvisna od antropometrične ocene in ocene telesne sestave. Ker hospitalizacija in kritična bolezen spodbujata razgradnjo mišičnih beljakovin, ki presega njihovo sintezo, otroci z akutno ledvično okvaro izgubljajo mišično maso, maščobno maso in funkcionalno zmogljivost, kar neugodno vpliva na obolevnost in spodbudi dolgoročne presnovne nenormalnosti. Antropometrične meritve naj bi opravili ob sprejemu v bolnišnico in nujno ob postavitvi diagnoze akutna ledvična okvara. Zelo verjetno je namreč, da hipervolemija prikrije izgubo telesne teže in mišične mase (1).

Osnovni antropometrični podatki za oceno prehranjenosti so telesna teža in telesna dolžina/višina, po možnosti tudi meritve funkcionalne zmogljivosti in moči. Otroci z akutno ledvično okvaro so pogosto preobremenjeni s tekočino, kar ob upoštevanju zgolj podatka o telesni teži oteži oceno prehranskega stanja, zato sta pomembna tudi podatka o telesni višini in telesni teži pred boleznijo (1). Antropometrične meritve izrazimo z ustreznimi krivuljami, npr. s krivuljami Svetovne zdravstvene organizacije (*angl.* World Health Organization, WHO) in Centra za nadzor nad nalezljivimi boleznimi (*angl.* Centers for Disease Control and Prevention, CDC) (11). Telesna višina glede na starost in telesna teža glede na višino pod 10. percentilom ob sprejemu v bolnišnico pomenita neugodno izhodiščno prehransko stanje (5).

Bilanca tekočine, analiza bioelektrične impedance (*angl.* Bioelectrical Impedance Analysis, BIA), ultrazvočna preiskava, fizična ocena kostno-mišičnega sistema in obseg srednjega dela nadlakti (*angl.* Middle Upper Arm Circumference, MUAC) so alternativne metode, ki ob odsotnosti natančnih antropometričnih meritev

pomagajo pri opredelitvi bolnikovega prehranskega stanja (1). MUAC je hitro in enostavno antropometrično orodje, zlasti pri nepomičnih bolnikih, pri katerih meritve telesne teže in telesne višine niso na voljo, pa tudi vpliv tekočinskega stanja je manj izrazit (1,12). BIA uporabljamo za merjenje brezmaščobne mase, skupne telesne vode, deleža maščobe, celične mase ter znotrajcelične vode in zunajcelične vode. Pomanjkljivost BIA je nenatančnost pri nepravilnostih v porazdelitvi telesnih tekočin (5).

Po standardni prehranski praksi naj bi prehransko ocenjevanje hospitaliziranih otrok izvajali vsaj enkrat na teden. Ker sta ključni komponenti za pomoč pri spremljanju in vrednotenju ustreznosti prehranskega zdravljenja antropometrična ocena in ocena telesne sestave, mora pogostost antropometričnih meritev slediti dinamičnim spremembam bolezni, zdravljenju ter akutnosti stanja in otrokovi starosti (pri mlajših pogosteje) (1).

Kazalniki prehranskega stanja so tudi biokemijski parametri, vključno z vrednostjo serumskih albuminov in skupnih beljakovin, prealbuminov, transferina in kreatinina, hemoglobina, skupnega števila limfocitov, vrednosti holesterola, trigliceridov in retinol vezavnega proteina, čeprav noben izmed njih ne zagotavlja ustreznih občutljivosti in specifičnosti, da bi ga lahko uporabili kot samostojen diagnostični kazalnik prehranjenosti. Posebne znake podhranjenosti ali pomanjkanja vitaminov in mineralov lahko razkrije telesni pregled las, oči, kože, ust in udov (5).

ZAGOTAVLJANJE USTREZNE PREHRANSKE PODPORE

Oceni prehranskega stanja ter izračunanih potreb po energiji in hranilih sledi izbira ustrezne poti hranjenja in po potrebi tudi uvedba prehranske podpore (5). Cilji prehranske oskrbe pri akutni ledvični okvari so podobni kot pri drugih bolnikih, vključno s preprečevanjem beljakovinskih in energijskih izgub, izogibanjem nadaljnjim presnovnim motnjam, omogočanjem rasti in zmanjšanjem umrljivosti oziroma obolevnosti (13). Pri akutni ledvični okvari moramo z načrtovanjem prehranske podpore začeti takoj, torej brez čakanja na izboljšanje delovanja ledvic (13). Najbolj primeren način zagotavljanja prehrane, če je seveda izvedljiv, je peroralno hranjenje, vključno z dojenjem. Če s peroralnim hranjenjem ne moremo zadovoljiti prehranskih potreb, razmislimo o zgodnji uvedbi (tj. v 48 urah po sprejemu v bolnišnico) dodatnega ali izključnega enteralnega hranjenja po sondi (1). K izbiri enteralne ali parenteralne prehrane pristopimo podobno kot pri drugih bolnikih. Velja, da ima enteralno hranjenje

vedno prednost pred parenteralnim hranjenjem, saj spodbuja integriteto črevesne sluznice, obnavlja imunski odziv, zmanjšuje katabolno aktivnost in preprečuje atrofijo črevesa. Enteralna pot v primerjavi z uporabo parenteralne poti zmanjša tveganje bolnišničnih okužb in je tudi stroškovno bolj učinkovita (5). Izbira poti enteralnega hranjenja je podobna kot pri drugih bolnikih. Prednostna izbira je želodčna pot, pri otrocih z velikim tveganjem za aspiracijo ali pri otrocih, pri katerih poskus želodčnega hranjenja ne uspe, pride v poštev postpilorično hranjenje (1,5). Dokazov, ki bi podpirali kontinuirano hranjenje namesto intermitentnega, pri kritično bolnih otrocih ni (1).

Ključna prehranska intervencija pri otrocih z akutno ledvično okvaro je uporaba visokokaloričnih formul, zlasti, če moramo za optimalno zdravljenje omejiti vnos tekočine. Visokokalorične oralne prehranske dodatke ponudimo otrokom, ki prehranskih potreb ne morejo zadovoljiti zgolj z običajno peroralno prehrano. Uvajanje energijsko gostega hranjenja mora potekati postopno, da spodbudimo toleranco prebavil (1,14). Če ni indicirano drugače, npr. pri disfunkciji prebavil, priporočamo uporabo beljakovinskih polimernih formul (1). Pri hiperfosfatemiji ali hiperkalemiji so ustrezne ledvične formule z nizko vsebnostjo kalija/fosfata. Pri kontinuiranem nadomestnem ledvičnem zdravljenju ali peritonealni dializi lahko po vzpostavitvi homeostaze elektrolitov uporabljamo običajne enteralne formule, pri čemer moramo v obdobjih brez dialize morda formule zamenjati (13).

Pri podhranjenih otrocih ali pri otrocih s tveganjem poslabšanja prehranjenosti, ko s peroralno ali enteralno prehrano ne moremo zagotoviti vseh prehranskih potreb, uvedemo dodatno parenteralno prehrano. Pri otrocih, ki niso podhranjeni, ali ob odsotnosti tveganja poslabšanja prehranjenosti, lahko parenteralno hranjenje zadržimo do enega tedna, če zagotovimo ustrezen vnos mikrohranil. Pri vseh otrocih, ki prejemajo nadomestno ledvično zdravljenje z znatno izgubo hranil, moramo ne glede na prehransko stanje razmisliti o uvedbi parenteralne prehrane pred potekom enega tedna, če s peroralno ali enteralno prehrano ne moremo zadovoljiti vseh prehranskih potreb (1).

Potrebe po energiji

Pri nekritično bolnih otrocih z akutno ledvično okvaro je začetni energijski vnos enak priporočenemu dnevni energijskemu vnosu, ki velja za zdrave vrstnike (1). V akutni fazi kritične bolezni, ko je potrebna podpora vitalnim organom, se zmanjšata sinteza mišičnih beljakovin in poraba energije v mirovanju (*angl.* Resting

Energy Expenditure, REE). Presnovno odzivanje vključuje katabolizem oziroma razgradnjo mišičnih beljakovin in lipolizo, ki omogoči dostavo substrata v vitalna tkiva in nudi podporo presnovnemu odzivu na stres (1,5). Ker v tej fazi katabolizma in razgradnje beljakovin ne moremo zavreti s povečano oskrbo s hranili (15), naj energijski vnos ne bi presegel vrednosti REE (1). Kljub temu neuspešno zagotavljanje ustreznega energijskega vnosa v tej fazi lahko povzroči kritično izgubo puste telesne mase in celo poslabša obstoječo podhranjenost (5,6). Zlati standard za določitev vrednosti REE oziroma energijskih potreb med akutno fazo je indirektna kalorimetrija. Ker žal ni široko dostopna in izvedljiva, za izračun energijskih potreb lahko uporabimo Schofieldovo formulo, enačbo WHO (1,16) ali Caldwell-Kennedyjevo enačbo (13).

Energijski vnos postopno povečujemo nad vrednost REE, da zagotovimo popolno okrevanje in nadomestimo izgube med fazo okrevanja. Ker v fazi okrevanja telo preide iz katabolizma v anabolizem, moramo pri določitvi energijskega vnosa upoštevati energijski dolg, rehabilitacijo, rast in telesno dejavnost. S prehransko podporo želimo obnoviti pusto telesno maso (1,17). Pri otrocih na dializi moramo upoštevati tudi dobiček ali izgube energije z dializo. V splošnem velja, da redno spremljanje antropometričnih podatkov pomaga pri oceni energijske ustreznosti (1).

Potrebe po beljakovinah

Osnovne potrebe po beljakovinah so pri otrocih zaradi rasti in razvoja večje kot pri odraslih (1). Tako kot pri odraslih se tudi pri kritično bolnih otrocih z akutno ledvično okvaro zaradi vnetnega okolja povečata razgradnja mišičnih beljakovin in obrat beljakovin (1,13), tj. prerazporeditev aminokislin iz skeletnih mišic v jetra in druga tkiva, ki sodelujejo pri vnetnem odzivu (5). To povzroči večjo tvorbo dušika sečnine in s tem negativno bilanco dušika (18). Zagotavljanje ustrezne oskrbe z beljakovinami je zato pri kritično bolnih otrocih z akutno ledvično okvaro najbolj pomembna prehranska intervencija in je namenjena ohranjanju skeletne mišične mase z zmanjšanjem razgradnje mišičnih beljakovin, podpori obnove tkiva z optimizacijo sinteze beljakovin in vnetnega odziva ter olajšanju rehabilitacije, kar omogoča boljši izid zdravljenja (1,5).

Točnih podatkov glede odmerjanja beljakovin pri otrocih z akutno ledvično okvaro ni. Začetni vnos beljakovin pri konzervativnem zdravljenju naj bi bil enak kot pri kronični ledvični bolezni, tj. med 100 % in 140 % priporočenega dnevnega vnosa za starost. Omejevanje beljakovin, da bi

odložili potrebo po dializnem zdravljenju, ni priporočljivo (1,19). Pri kritično bolnih otrocih moramo zaradi negativne bilance beljakovin razmisliti o še večjem vnosu beljakovin (1), zato naj bi zagotovili približno 2 g/kg/dan beljakovin in skrbno spremljali kislinsko-bazično stanje (13). Pri vseh otrocih, ki se zdravijo z dializo, moramo vnos beljakovin zaradi pokrivanja dializnih izgub dodatno povečati (1). Ker vse enteralne formule ne vsebujejo optimalne koncentracije beljakovin, je včasih za doseganje beljakovinskih ciljev potrebna dodatna beljakovinska dopolnitev ali celo dodatna parenteralna prehrana (1,20). Pri otrocih z izrazito povišanimi vrednostmi dušika sečnine v krvi najprej zagotovimo ustrezen energijski vnos in nato razmislimo o začasem zmanjšanju vnosa beljakovin na spodnjo mejo priporočenega dnevnega vnosa. Pri omejevanju vnosa beljakovin, da bi znižali ravni dušika sečnine ali odložili nadomestno ledvično zdravljenje, ne vztrajamo, saj je tudi razgradnja mišičnih beljakovin vir nastajanja sečnine (1).

Potrebe po mikrohranilih

Dokazov in priporočil o potrebnem dodajanju vitaminov in elementov v sledovih pri otrocih z akutno ledvično okvaro je zelo malo (1,5). Pri kritično bolnih otrocih v splošnem velja, da so zaradi hipermetabolnega stanja, slabše črevesne absorpcije, nezadostnega vnosa, povečanega izločanja, učinkov zdravil in presnovnih motenj nagnjeni k pomanjkanju vitaminov. Elementi v sledovih igrajo ključno antioksidativno vlogo. Trenutno rutinskega preverjanja koncentracij vitaminov in elementov v sledovih pri bolnikih z akutno ledvično okvaro ne priporočajo (1). Dodatna pozornost je potrebna ob morebitnih simptomih pomanjkanja ali presežka mikrohranil, zlasti pri otrocih s kronično ledvično boleznijo, ki niso optimalno prehranjeni ali imajo dodatne dejavnike tveganja obstoječih prehranskih pomanjkljivosti (1,21). Pri kliničnih simptomih pomanjkanja ali presežka mikrohranil svetujemo laboratorijsko oceno za potrditev neravnovesja in ustrezno ukrepanje. Odmerki za dopolnitev bi naj bili enaki kot pri splošni pediatrični populaciji, a skušamo stanje in ukrepanje redno dokumentirati in spremljati. Otroci, ki večino energijskih potreb ali vse energijske potrebe zadovoljujejo z ledvičnimi formulami za odrasle in tako izpolnjujejo 100 % priporočenih potreb po vitaminih in elementih v sledovih, praviloma ne potrebujejo dodatkov. Zaradi morebitne toksičnosti vitaminov in elementov v sledovih smo pozorni, da ne presežemo 100 % priporočenih potreb po vnosu vitaminov in elementov v sledovih. Pri vseh otrocih z akutno ledvično okvaro odsvetujemo dodajanje vitamina A, saj je pri presnovi in izločanju tega vitamina

odločilno delovanje ledvic. Bolniki z okvarjenim ledvičnim delovanjem imajo zato v obtoku visoke ravni retinola (1).

Ker pri dializi zaradi izgub v dializatu obstaja tudi večje tveganje pomanjkanja vodotopnih vitaminov in elementov v sledovih (21), moramo pri otrocih na dializi spremljati ravni vodotopnih vitaminov in elementov v sledovih (5) ter razmisliti o zagotavljanju dodatnih vodotopnih vitaminov, selena, bakra, cinka in karnitina, ki jih vnašamo enteralno ali parenteralno (1).

Uravnavanje elektrolitov

Ker so glavni dejavniki uravnavanja tekočine in elektrolitov običajno bolnikovo klinično stanje in vrednosti biokemijskih parametrov in ne prehranski parametri, moramo vnos tekočine in elektrolitov opredeliti v sodelovanju s klinično ekipo. Zaradi izjemne klinične heterogenosti omenjene populacije splošnega recepta, ki bi bil primeren za vsakega bolnika, ni. Kot izhodišče lahko služijo podatki o običajnih potrebah po elektrolitih za zdrave otroke, a je zaradi različnih kliničnih scenarijev, stopnje delovanja ledvic, izločanja urina in različnih načinov dialize potrebno stalno prilagajanje. Med potekom akutne ledvične okvare moramo zato redno spremljati vrednosti natrija, klorida, kalija, kalcija, fosforja, magnezija in bikarbonata v serumu in ustrezno prilagoditi prehrano. Ravni plazemskih elektrolitov uravnavamo kot pri zdravih otrocih, razen prilagajanja vrednosti natrija v serumu (1). Ker s hitro korekcijo pomembno nizkih ali visokih vrednosti natrija v serumu tvegamo nevrološke zaplete, moramo neravnovesje popravljati postopno (22).

ZAKLJUČEK

Prehransko vodenje otrok z akutno ledvično okvaro je kompleksno, dinamična narava bolezni pa zahteva nenehno prilagajanje prehranskih ukrepov. Ker se lahko prehranske potrebe zelo razlikujejo – tako med bolniki kot tudi pri istem bolniku v različnih fazah kritične bolezni – so za optimizacijo vseh vidikov oskrbe potrebna multidisciplinarna prizadevanja zdravnikov, dietetikov, psihologov, medicinskih sester in staršev. Cilj prehranske podpore je zagotoviti primeren energijski vnos ter ustrezen vnos makrohranil in mikrohranil, ki omogočajo dober izid zdravljenja ter zagotavljajo normalno rast in razvoj.

LITERATURA

- Vega MRW, Cerminara D, Desloovere A, Paglialonga F, Renken-Terhaerd J, Walle JV, et al. Nutritional management of children with acute kidney injury – clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2023 [Online ahead of print].
- Kyle UG, Akcan-Arikan A, Orellana RA, Coss-Bu JA. Nutrition support among critically ill children with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 568–74.
- Maursetter L, Kight CE, Mennig J, Hofmann RM. Review of the mechanism and nutrition recommendations for patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26: 382–90.
- Muscaritoli M, Molino A, Bollea MR, Rossi Fanelli F. Malnutrition and wasting in renal disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12: 378–83.
- Sethi SK, Maxvold N, Bunchman T, Jha P, Kher V, Raina R. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 589–601.
- Sabatino A, Regolisti G, Maggiore U, Fiaccadori E. Protein/energy debt in critically ill children in the pediatric intensive care unit: acute kidney injury as a major risk factor. *J Ren Nutr*. 2014; 24: 209–18.
- Fiaccadori E, Parenti E, Maggiore U. Nutritional support in acute kidney injury. *J Nephrol*. 2008; 21: 645–56.
- Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition*. 2001; 17: 548–57.
- Klanjšek P, Pajnikhar M, Marčun Varda N, Povalej Brzan P. Screening and assessment tools for early detection of malnutrition in hospitalised children: a systematic review of validation studies. *BMJ Open*. 2019; 9: e025444.
- Becker PJ, Gunnell Bellini S, Wong Vega M, Corkins MR, Spear BA, Spoede E, et al. Validity and reliability of pediatric nutrition screening tools for hospital, outpatient, and community settings: a 2018 evidence analysis center systematic review. *J Acad Nutr Diet*. 2020; 120: 288–318.
- Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37: 460–81.
- Irving SY, Seiple S, Nagle M, Falk S, Mascarenhas M, Srinivasan V. Perceived barriers to anthropometric measurements in critically ill children. *Am J Crit Care*. 2015; 24: 99–107.
- Young Peart S, Zappitelli M. Nutrition of critically ill children with acute renal failure. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JH, Ricci Z, eds. *Critical care nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1224–7.
- Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41: 706–42.
- Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013; 310: 1591–600.
- Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2021; 40: 1644–68.
- Joosten KF, Kerklaan D, Verbruggen SC. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016; 19: 226–33.
- Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10: 504–16.
- Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, Paglialonga F, Oosterveld M, Tuokkola J, et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis – clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 519–31.

20. Wong Vega M, Juarez Calderon M, Tufan Pekkukuksen N, Srivaths P, Akcan Arikan A. Feeding modality is a barrier to adequate protein provision in children receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Pediatr Nephrol.* 2019; 34: 1147–50.
21. Harshman LA, Lee-Son K, Jetton JG. Vitamin and trace element deficiencies in the pediatric dialysis patient. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 1133–43.
22. Sterns RH. Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. *N Engl J Med.* 2015; 372: 55–65.

Avtor za dopisovanje:

Mojca Podgoršek, mag. inž. živ.

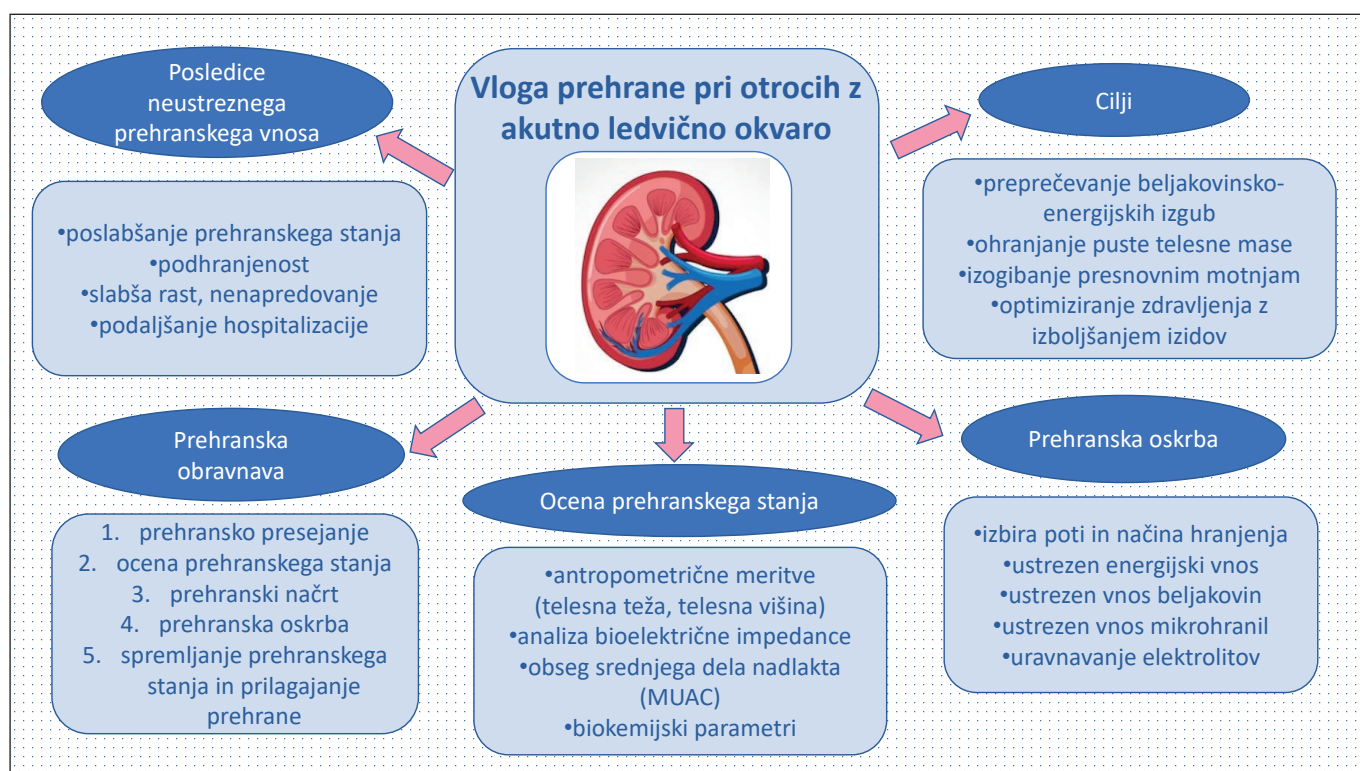
Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za dietetiko in prehrano

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mojca.podgorsek@outlook.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



PERIFERNI ŽILNI PRISTOP

PERIPHERAL VASCULAR ACCESS

Polonca Krt, Nuša Kofalt
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Periferni žilni pristopi so nepogrešljivi pri zdravljenju bolnikov na bolnišničnih oddelkih. Na ta način namreč bolnikom nadomeščamo izgubljene tekočine in jim z zdravljenjem pomagamo pri lajšanju ali zdravljenju bolezenskih znakov, če zdravljenje *per os* ni dovolj. Periferni žilni pristopi od medicinskega osebja zahtevajo veliko strokovnega znanja, pri otrocih in mladostnikih pa tudi potrpežljivost, natančnost, odločnost ter dobro komunikacijo s starši in otroki. Pri otrocih se moramo zavedati, da večkratno vstavljanje perifernih intravenskih kanil povzroča strah, razdražljivost, nejevoljo in bolečino. V prispevku predstavljamo periferni žilni pristop pri otrocih in zdravstveno osebje seznanjamo z njegovimi posebnostmi.

Ključne besede: *otrok, zdravstvena nega, periferni žilni pristop.*

ABSTRACT

Peripheral vascular access is indispensable in the treatment of patients in hospital wards. It is used to replace fluid loss or to administer therapy to alleviate or treat the symptoms and signs of the disease when oral therapy is not sufficient. Peripheral vascular access requires a great deal of expertise from nursing staff. In children and adolescents, patience, precision, determination and good communication with parents and children are also required. In children, it is necessary to be aware that repeated insertion of a peripheral intravenous cannula causes fear, irritability, annoyance and pain. The purpose of our article is to present peripheral vascular access in children and to inform healthcare professionals about the specifics of this approach.

Key words: *child, nursing, peripheral vascular access.*

UVOD

Najpogostejši periferni žilni pristop izvedemo s periferno intravensko kanilo (PIVK), ki jo namensko uporabljamo za dajanje tekočin in zdravil, za transfuzijo krvi in krvnih pripravkov ter za dajanje radioloških kontrastnih sredstev. S periferno intravensko kanilo opravljamo tudi odvzem venske krvi (1–3).

Pri bolnih otrocih je uspešna vzpostavitev perifernega venskega pristopa zelo pomemben medicinski ukrep in poseben izziv, ki od izvajalca zahteva zbranost, odločnost, natančnost in izkušnost (4).

Medicinska sestra se na pediatričnem področju pogosto srečuje z življenjsko ogrožajočimi situacijami, ki zahtevajo hitro in natančno ukrepanje. Vzpostavitev perifernega žilnega pristopa je pogosto otežena in izredno zahtevna. Pri novorojenčkih za zagotovitev ustreznega perifernega žilnega pristopa najpogosteje uporabljamo periferne vene na rokah (1).

Za lažje vstavljanje periferne intravenske kanile uporabljamo Escmarchovo žilno prevezo, transluminatorje z močnim svetlobnim virom ter statični in dinamični ultrazvok (5).

V prispevku predstavljamo pripravo otroka in staršev na vstavitev periferne intravenske kanile za vzpostavitev ustreznega perifernega žilnega pristopa ter posebnosti pri vstavljanju periferne venske kanile pri otroku.

PRIPRAVA OTROKA IN STARŠEV NA VZPOSTAVITEV PERIFERNEGA ŽILNEGA PRISTOPA

Priprava otroka na poseg se med otroki razlikuje in je prilagojena njihovi starosti. Predvsem je usmerjena k zmanjšanju strahu in bolečine, saj postopek vzpostavitve perifernega žilnega pristopa sodi med najbolj boleče intervencije pri otroku (4).

Priprava dojenčka in otroka

Pri dojenčkih in/ali otrocih pri vzpostavitvi perifernega žilnega pristopa:

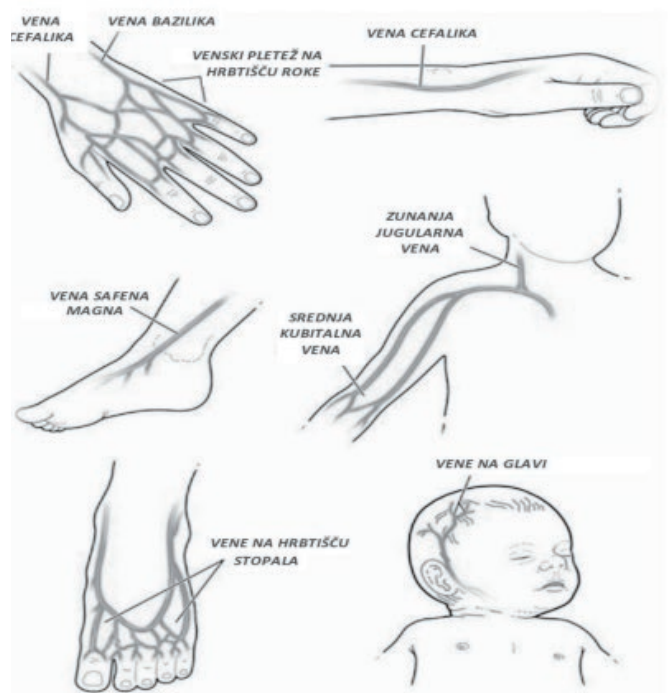
- na dudo nanese kapljico saharoze;
- omogočimo prisotnost staršev, ki imajo otroka v naročju in ga zaposlijo z multisenzorno stimulacijo;
- upoštevamo ritem budnosti in spanja;
- poskrbimo, da je mesto za vstavitev PIVK toplo;

- pred posegom na kožo nanese protibolečinsko kremo;
- otroka z igro pripravimo na poseg;
- uporabimo različne tehnike animiranja, npr. poslušanje glasbe, ogledovanje slikanic ali risank;
- vedno po resnici odgovorimo na vprašanje, ali vstavljanje PIVK boli (4).

Na Kliniki za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor velik poudarek namenjamo pripravi – starša in otroka – na vstavitev periferne intravenske kanile pri vzpostavitvi perifernega žilnega pristopa. Medicinska sestra se z otrokom in starši pogovori o posegu ter staršem pojasni in pokaže, kako morajo otroka držati med posegom, da se ne premika. Starše tudi prosi, da med posegom ostanejo mirni in otroka animirajo, ker bo verjetno jokal. Ugotovili smo, da vse več staršev med vstavitvijo PIVK želi uporabiti pametni telefon, da bi preusmerili otrokovo pozornost ter s tem zmanjšali strah in bolečino.

PERIFERNI ŽILNI PRISTOP IN POSEBNOSTI PRI OTROKU

Izbira mesta za vzpostavitev perifernega žilnega pristopa



Slika 1: Možna mesta za vzpostavitev perifernega žilnega pristopa pri otroku (zunarni del dlani, roka, stopalo in noga) (4).

Mesta za vzpostavitev periferne žilnega pristopa so vene v komolčni kotanji (bazilična vena, cefalna vena in srednja kubitalna vena), venski pletež na hrbtnišču roke, zunanja jugularna vena, vene na hrbtnišču stopala in velika safenska vena. Pri novorojenčkih in dojenčkih so ustrezna mesta sprednje vene glave, povrhnja temporalna vena, okcipitalna vena in zadnja ušesna vena. Pri dojenčkih in majhnih otrocih je primerno mesto peta interdigitalna vena na hrbtnišču roke (4,5) (Slika 1).

Izbira periferne intravenske kanile

PIVK mora biti dovolj velika, da z njo dosežemo želeni pretok izbrane infuzijske tekočine. Njena velikost ne sme presegati velikosti vene, v katero jo želimo vstaviti (6).

Najpogostejša PIVK za vzpostavitev periferne žilnega pristopa pri mlajših otrocih in pri dojenčkih je kanila velikosti 24 G (t. i. gauge) rumene barve, pri starejših otrocih pa uporabljamo intravensko kanilo velikosti 22 G, ki je modre barve (6) (Tabela 1).

Tabela 1: Barva, velikost in uporaba perifernih intravenskih kanil. Povzeto po (6).

BARVA	VELIKOST	UPORABA
vijolična	26 G	pediatrska populacija
rumena	24 G	otroci, novorojenčki, starejši bolniki s krhkimi in tankimi venami
modra	22 G	otroci, odrasli bolniki s tankimi venami, bolniki z večdnevno venskim zdravljenjem
roza	20 G	življenjsko neogroženi bolniki, bolniki z večdnevno zdravljenjem
zeleno	18 G	bolniki, ki potrebujejo večje količine infuzijskih tekočin in krvne pripravke
bela	17 G	hitra infuzija večje količine infuzijskih tekočin
siva	16 G	življenjsko ogroženi bolniki, ki potrebujejo transfuzijo krvi ali krvnih pripravkov
oranžna	14 G	življenjsko ogroženi bolniki, oživljanje in transfuzija večjih količin

Legenda: G – gauge.

Kontraindikacije pri vzpostavitvi periferne žilnega pristopa

Kontraindikacije pri vzpostavitvi periferne žilnega pristopa so:

- celulitis na mestu vstavitve periferne intravenske kanile;
- limfedem ali edem zaradi venske zapore na ud, na katerem želimo vzpostaviti periferni žilni pristop;
- poškodba uda nad želenim mestom vzpostavitve periferne žilnega pristopa (npr. zlom);
- flebitis uda, na katerem želimo vzpostaviti periferni žilni pristop;
- fistula na mestu vstavitve periferne intravenske kanile (periferne žilnega pristopa nikoli ne vzpostavimo na tisti roki) (6).

Zapleti pri vzpostavitvi periferne žilnega pristopa

Ker se pri vzpostavitvi periferne žilnega pristopa lahko pojavijo zapleti, je pomembno, da imajo medicinske sestre potrebno znanje, da prepoznajo morebitne zaplete in ustrezno ukrepajo (7). Najpogostejši zapleti so:

- oteklina,
- bledica,
- bolečina ob vbodnem mestu,
- flebitis,
- krvavitev iz vbodnega mesta,
- zamašitev venske kanile,
- podkožni infiltrat,
- zapleti, povezani z lepilnim materialom (5).

Vse zaplete beležimo v dokumentacijo zdravstvene nege in na bolnikov temperaturni list. Oceno vbodnega mesta in PIVK opredelimo po metodi »Poglej, vprašaj/poslušaj, otipaj/občuti«, ki ima štiri ocene (A, B, C in D), s priporočili (8) (Slika 2).

Poglej: Opazujte mesto PVK, če je morda prisoten eritem, otekline ali eksudat. Ali je obloga čista, suha in nedotaknjena?

Vprašaj/poslušaj: Vprašajte pacienta ali/in oceni vizualno. Ali je pri palpaciji ali gibanju bolečina ali občutljivost?

Otipaj/občuti: Otipajte mesto skozi oblič. Ali obstaja toplota pod obličem ali trdota žile?

Ocenjevanje	Ocena	Priporočila
Na podlagi ocene »poglej, poslušaj, čuti« ni znakov vnetja	A	Nadaljevati s standardno oskrbo. Oskrbeti vbodno mesto in PVK po standardu.
Prisotnost enega od navedenih simptomov: - bolečina - občutljivost - rdečina (manjši eritem)	B	Razmisliti o odstranitvi PVK. Obvestiti zdravnika Preveriti, ali pretočnost kanile ustreza velikosti kanile. Oskrbeti vbodno mesto po standardu. Opazovati vbodno mesto po standardu Dokumentirati.
Prisotnost dveh od navedenih simptomov: - bolečina - rdečina - toplota - otekline - iztekanje aplicirane terapije ob vbodnem mestu - otipljiva, trda vena	C	Takoj odstraniti PVK. Obvestiti zdravnika Vbodno mesto po odstranitvi PVK opazovati še 48 ur. Po potrebi vstaviti novo PVK. Dokumentirati tudi simptome.
Prisotnost večine ali vseh navedenih simptomov: - bolečina - rdečina - toplota - otekline - iztekanje aplicirane terapije ob vbodnem mestu - otipljiva, trda vena - prisotnost gnoja - povišana telesna temperatura	D	Takoj odstraniti PVK. Obvestiti zdravnika Vbodno mesto po odstranitvi PVK opazovati še 48 ur. Po potrebi vstaviti novo PVK oz. razmisliti o alternativni intravenski poti. Po naročilu zdravnika odvzem hemokultur in konice PVK Dokumentirati vse simptome ter intervencije. Odpuščenim pacientom zagotoviti nadzor vbodnega mesta pri osebnem zdravniku.

Po naročilu zdravnika: Ob prisotnosti povišane telesne temperature, kjer ni pojasnjena drugega vzroka, je potreben odvzem dveh sklopov hemokulture in konice PVK.

Slika 2: Ocena vbodnega mesta in periferne intravenske kanile po metodi »Poglej, vprašaj/poslušaj, otipaj/občuti« (8).

Pri prvem znaku vnetja medicinska sestra takoj odstrani periferno vensko kanilo in bolniku na prizadeto mesto namesti obkladke s fiziološko raztopino, ki jih redno zamenjuje. Vneto mesto nato nenehno opazuje.

Posebnosti pri izvedbi postopka nastavitve perifernega žilnega pristopa pri otroku

Če okoliščine dopuščajo, nastavimo PIVK na zgornjih udih, saj je tveganje okužbe in tromboze na nogah veliko večje kot na rokah. Pri majhnih otrocih se poslužujemo tudi ven na glavi (6). Pri tem lahko uporabimo tudi pripomočke za iskanje primerne mesta (9).

Menjava in odstranitev perifernega žilnega pristopa

PIVK menjamo na 72–96 ur oziroma po potrebi, saj se po tem času število lokalnih vnetij poveča. Mesto perifernega žilnega pristopa predčasno zamenjamo zaradi rdečine, bolečin in morebitnih zapletov. Infuzijskih sistemov ne menjamo pogosteje kot na 72 ur. Infuzijske sisteme, po katerih tečejo zdravila z maščobnimi mešanici, transfuzijska kri ali krvni pripravki, zamenjujemo vsak dan (1).

Prevezo perifernega žilnega pristopa naredimo po potrebi in glede na okužbo opazujemo okolico kože.

Dokumentiranje

Poseg vzpostavitve perifernega žilnega pristopa medicinske sestre na Kliniki za pediatrijo UKC Maribor dokumentirajo na zadnjo stran temperaturnega lista, in sicer velikost periferne intravenske kanile, mesto vstavitve PIVK, posebnosti posega in datum nastavitve PIVK ter podpis izvajalca posega. Pri odstranitvi periferne intravenske kanile moramo vedno preveriti, da je cela. Če ni, o tem nujno obvestimo zdravnika.

Vedno dokumentiramo tudi opazovanje mesta vboda vstavljene periferne intravenske kanile in prevezovanje.

Posebnosti pri vzpostavitvi perifernega žilnega pristopa pri otroku

- Pred posegom vedno preverimo bolnikovo identiteto in za pomoč zaprosimo starše.
- Pred posegom otroku in staršem pojasnimo izvedbo postopka.
- Otroku po resnici povemo, da poseg boli, a mu pojasnimo, da je nujno potreben za njegovo dobro.
- Če je otrok premajhen, da bi sam sedel pri miru, ga imobiliziramo z močnim prijemom, pri čemer nam pomagajo starši ali sodelavci.
- Med vstavitvijo PIVK in po zaključku posega preverimo počutje otroka in otrokovih staršev.
- Pri majhnih otrocih ne izvajamo vakuumskega odvzema krvi, ampak kri odzamemo iz perifernega žilnega pristopa.
- Pri vsakem poskusu vzpostavljanja perifernega žilnega pristopa uporabimo novo PIVK.
- Če ugotovimo, da je otrok močan ali ga starši ne držijo pravilno, za pomoč zaprosimo sodelavca.
- PIVK moramo dobro pritrditi na kožo s transparentnim samolepilnim obličem, da je vbodno mesto dobro vidno. Na koncu PIVK zaščitimo s povojem.

ZAKLJUČEK

Pri vzpostavljanju perifernega žilnega pristopa mora biti medicinska sestra pozorna na vbodno mesto PIVK in poskrbeti za redno prevezovanje.

Na prvem mestu je vedno bolnikovo zadovoljstvo. Neuspešno, večkrat zaporedno vstavljanje PIVK zlasti pri otroku povzroča strah, bolečine, celo trpljenje. Ustrezni delovni pogoji medicinske sestre igrajo pomembno vlogo pri izvedbi posega za vzpostavitev perifernega žilnega pristopa.

Znano je, da je vstavitve PIVK med najbolj bolečimi posegi v bolnišnici. V tujini zato na predel kože 60 minut pred vstavitvijo PIVK navadno nanesejo lokalni anestetik.

Medicinske sestre morajo biti sočutne do otrok in staršev, se z njimi ustrezno sporazumevati ter imeti veliko potrpežljivosti, prilagajanja in dobre volje. Starši so pri odvzemu krvi ali pri vzpostavitvi perifernega žilnega pristopa razdražljivi, saj jih je strah za otroka, in so na trenutke lahko celo agresivni. Povsem razumljivo je, da se bojijo za svojega otroka, a medicinske sestre želijo otroku le dobro. Trudijo se, da bi bil poseg za otroka in starše čim manj boleč in obremenjujoč, zato moramo pred izvedbo posega vzpostavitev perifernega žilnega pristopa starše nujno seznaniti s potekom posega in jih prositi, da pomagajo pri njegovi izvedbi.

LITERATURA

- Peterelj K. Periferni intravenski kateter. In: Doberšek D, Kočevar R, Nunar Perko A, eds. Žilni pristopi. Zbornik predavanj z recenzijo. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v anesteziologiji, intenzivni terapiji in transfuziologiji; 2017. p. 68–75.
- Špoljarič N, Kalač A, Visočnik D. Preventiva okužb, povezanih z žilnimi katetri. In: Doberšek D, Kočevar R, Nunar Perko A, eds. Žilni pristopi. Zbornik predavanj z recenzijo. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v anesteziologiji, intenzivni terapiji in transfuziologiji; 2017. p. 1–5.
- Fajfar M. Žilni pristopi pri novorojenčku. In: Doberšek D, Kočevar R, Nunar Perko A, eds. Žilni pristopi. Zbornik predavanj z recenzijo. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v anesteziologiji, intenzivni terapiji in transfuziologiji; 2017. p. 101–8.
- Koren Golja M. Vzpostavitev periferne venske poti pri otroku. In: Limonšek I, Vogel A, Kamenič Germek J, eds. Znanje omogoča medicinski sestri v pediatriji pravilne odločitve in odgovorno ravnanje – zbornik predavanj. Ljubljana: Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije – Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pediatriji; 2018. p. 36–41.
- Dukić Vuković T. Žilni pristopi pri otrocih. In: Marčun Varda N, ed. Otroci v intenzivni negi in terapiji I – zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2019. p. 139–44.
- Gregorčič U, Jutriša J, Filipovič D, Kovač M. Vzpostavitev periferne venske poti; 2013 [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://www.szum.si/vzpostavitev-periferne-venske-poti.html>.
- Kramberger A. Aplikacija zdravil po intraosalni poti [Diplomsko delo]. Maribor: Univerza v Mariboru; 2017.
- Intranet Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Ocena vbodnega mesta in periferne venske kanile po metodi »Poglej, vprašaj/ poslušaj, otipaj/ občuti«. [cited 2023 Jun 29]. Available from: [http://10.20.126.184/DSKv2/DokumentiCKO/MEDICINSKI/G24%20ZDRAVSTVENA%20OSKRBA%20\(hospitalni%20oddelki\)/2-5%20Velja%20za%20vse/2%20Zdravstvena%20oskrba%20v%20UKC%20Maribor/4%20Standard%20nastavitve,%20oskrbe%20in%20odstranitve%20periferne%20venske%20kanile/5%20Ocena%20vbodnega%20mesta%20in%20periferne%20venske%20kanile%20po%20metodi%20%20%20BBpoglej%20vpra%C5%A1aj-poslu%C5%A1aj%20otipaj-ob%C4%8Duti%20%20AB.pdf](http://10.20.126.184/DSKv2/DokumentiCKO/MEDICINSKI/G24%20ZDRAVSTVENA%20OSKRBA%20(hospitalni%20oddelki)/2-5%20Velja%20za%20vse/2%20Zdravstvena%20oskrba%20v%20UKC%20Maribor/4%20Standard%20nastavitve,%20oskrbe%20in%20odstranitve%20periferne%20venske%20kanile/5%20Ocena%20vbodnega%20mesta%20in%20periferne%20venske%20kanile%20po%20metodi%20%20%20BBpoglej%20vpra%C5%A1aj-poslu%C5%A1aj%20otipaj-ob%C4%8Duti%20%20AB.pdf).
- Fijačko N. Pripomočki pri iskanju perifernega venskega ožila. Obzornik Zdrav Nege. 2010; 44: 277–80.

Avtor za dopisovanje:

Polonca Krt, dipl. m. s.

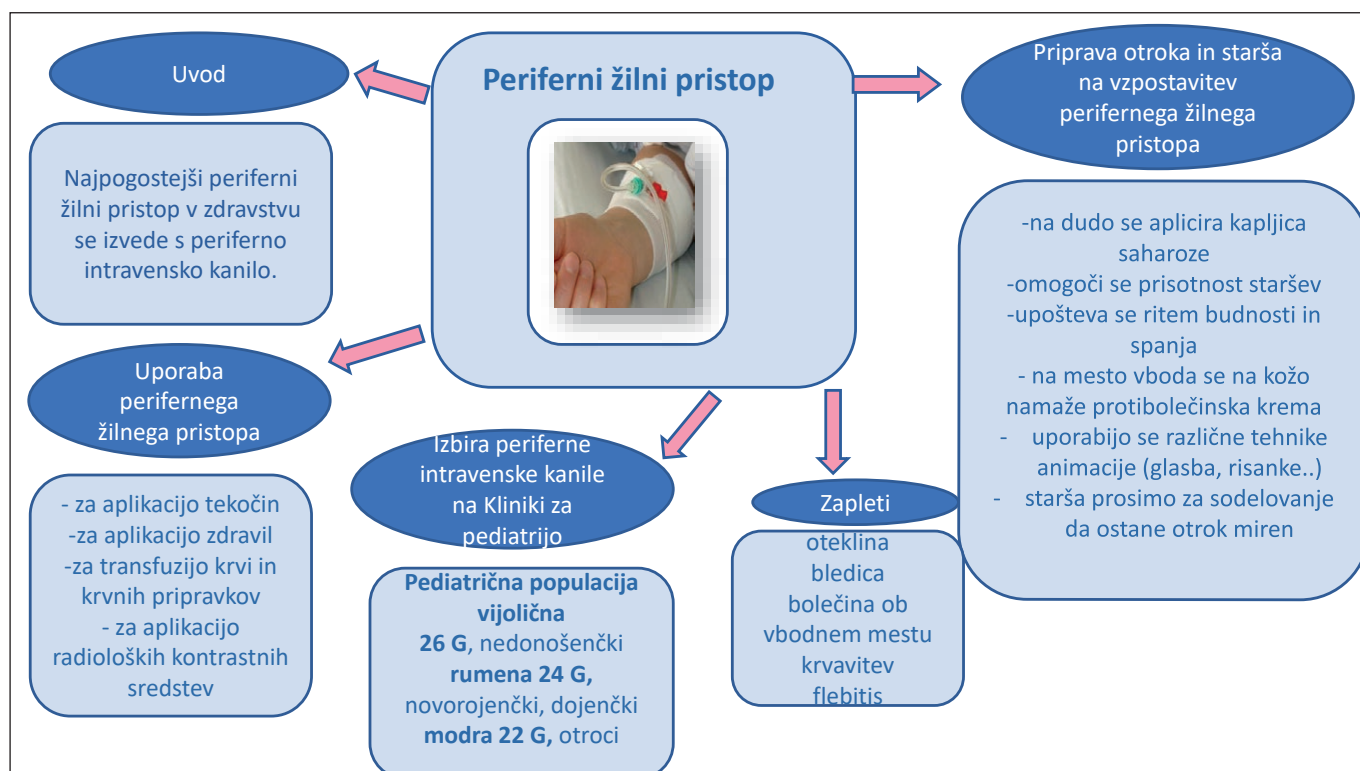
Klinika za pediatrijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: polonca.krt@ukc-mb.si

SLIKOVNI IZVLEČEK



PEDIATRIČNI BOLNIK S HEMOLITIČNO-UREMIČNIM SINDROMOM – PRIKAZ PRIMERA

A PAEDIATRIC PATIENT WITH HAEMOLYTIC-URAEMIC SYNDROME – CASE REPORT

Sonja Golob Jančič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

V prispevku predstavljamo primer deklice z atipičnim hemolitično-uremičnim sindromom (HUS) ter opisujemo klinične znake in potek bolezni. Ponujamo pregled nove klasifikacije HUS, klinično sliko in napoved izida pri različnih oblikah HUS in možnosti zdravljenja.

Ključne besede: *HUS, otroci, akutna ledvična okvara.*

ABSTRACT

The article presents the case of a girl with atypical haemolytic uraemic syndrome (HUS) and describes the clinical signs and course of the disease. It offers an overview of the new classification of HUS, the clinical picture and prognosis in different forms, as well as treatment options.

Key words: *HUS, children, acute renal failure.*

UVOD

Hemolitično-uremični sindrom (HUS), ki ga opredelimo s hkratnim pojavom mikroangiopatske hemolitične anemije, trombocitopenije in akutne okvare ledvic, je oblika trombotične mikroangiopatije, ki prizadene predvsem ledvice (1). Najbolj pogost vzrok je oblika, povezana z bakterijo *Escherichia coli* (*E. coli*), ki proizvaja šigatoksin (angl. Shiga toxin producing *E. coli*-hemolytic uremic syndrome – STEC-HUS). Tudi druge okužbe lahko povzročijo HUS in vključujejo okužbo z bakterijo *Streptococcus pneumoniae* in okužbo z virusom humane imunске pomanjkljivosti (angl. Human Immunodeficiency Virus, HIV). Drugi vzroki HUS, prej t. i. atipični HUS, vključujejo predvsem dedne vzroke zaradi različic genov komplementa, toksičnosti zdravil in avtoimunske bolezni. Nedavno so predlagali novo klasifikacijo HUS, ki temelji na vzročnih mehanizmih bolezni (2) in jo predstavljamo v Tabeli 1.

Tabela 1: Klasifikacija oblik HUS. Prirejeno po (1).

HUS ob predhodnih boleznih in stanjih	presaditev kostnega mozga	
	presaditev solidnega organa	
	malignom	
	avtoimunske bolezni	
	zdravila	
	maligna hipertenzija	
	predhodna nefropatija	
HUS, povzročen z okužbo	s pnevmokoki povezan HUS	
	STEC-HUS	
	druge okužbe (gripa A, H1N1, HIV)	
HUS zaradi nepravilnosti kobalamina C		
Atipični HUS	DGKE HUS	
	HUS s disregulacijo alternativne poti komplementa	mutacije v CFH, CFI, MCP, C, CFB, THBD protitelesa anti-CFH
	HUS brez prepoznane mutacije DGKE ali protitelesa CFH	

Legenda: HUS – hemolitično-uremični sindrom; STEC – *E. coli*, ki proizvaja šigatoksin (angl. Shiga toxin producing *E. coli*); HIV – virus humane imunске pomanjkljivosti; DGKE – diacilglicerol kinaza ϵ , CFH – komplementni dejavnik H (angl. Complement Factor H); CFI – komplementni dejavnik I (angl. Complement Factor I); MCP – membranski kofaktorski protein (angl. membrane cofactor protein); CFB – komplementni dejavnik B (angl. Complement Factor B), THBD – trombomodulin.

PRIKAZ PRIMERA

23-mesečna deklica je bila sprejeta na Kliniko za pediatrijo zaradi povišane telesne temperature in kašlja.

Zbolela je dan pred pregledom s povišano telesno temperaturo (do 39,6 °C), zato je prejela svečke paracetamola. Temperatura se je nato nekoliko znižala, a se je hitro ponovno povišala. Doma so ugotavljali, da je prehlajena in da kašlja. Na dan sprejema je večkrat izbruhala popito tekočino ter slabo pila in jedla. Blato in vodo je odvajala normalno. Pred kratkim driske ni imela, spomnili pa so se, da jo je imela pred mesecem dni.

Ob sprejemu je bila deklica neprizadeta, evpnoična, cirkulatorno stabilna, slabše razpoložena, jokava, slabše hidrirana, primerno prehranjena, febrilna s telesno temperaturo 40,5 °C in acianotična. Koža in vidne sluznice so bile primerno prekrvljene, koža normalna, petehij po koži ni imela. Bila je bleda in je močno jokala. Avskultatorno nad pljuči je bilo slišati posamezne pike, bolj desnostransko. V ostalem kliničnem stanju ni bilo odstopanj od normalnih vrednosti.

V laboratorijskih izvidih so ugotavljali znižanje vrednosti eritrocitov, hemoglobina in trombocitov ter porast vrednosti ledvičnih retentov. V razmazu krvne slike so bili prisotni fragmentociti, zato so postavili sum na HUS.

Na oddelku so deklico parenteralno hidrirali in v zdravljenje vključili antibiotik cefotaksim parenteralno. Prvi dan hospitalizacije je prejela koncentrirane eritrocite in svežo zmrznjeno plazmo. Spremljali so bilanco tekočin, glede na diureze in telesno težo pa je prejela diuretik Lasix. Drugi dan hospitalizacije je dobila intravenske imunoglobuline (10 g i. v.), odvzeli so kri za dodatne laboratorijske preiskave ADAMTS 13, faktor H, trombocitna protitelesa in za direktni Coombsov test. Izvidi vseh kužnin, odvzetih ob sprejemu, so ostali sterilni, zato so peti dan hospitalizacije zdravljenje z antibiotikom ukinili. V naslednjih dneh sta bili še prisotni znižanje vrednosti hemoglobina do najnižjih vrednosti Hb 72 g/l in znižanje števila trombocitov do najnižje vrednosti $34 \times 10^9/l$. Vrednosti ledvičnih retentov so bile povišane, sečnina je znašala približno 20 mmol/l, kreatinin je bil 93–130 $\mu\text{mol/l}$. Ugotavljali so povišane vrednosti krvnega tlaka, približno 145/100 mmHg, zato so uvedli še zdravljenje z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze (ACE) (enalaprilom). Med bolnišničnim zdravljenjem so opravili ultrazvočni pregled (UZ) srca, ki je prikazal slabšo krčljivost miokarda, zato so vključili še vazopresorno podporo z inotropom. Opravili so tudi UZ trebuha – ledvici sta bili večji, izrazito hiperehogeni, votli sistem ledvic pa ni bil razširjen. Prav tako so izvedli UZ prsnega koša, ki ni pokazal plevralnega ali perikardialnega izliva. Pri deklici je se je klinično stanje postopno izboljšalo.

Naknadni izvidi so pokazali normalno raven ADAMTS-13 (598 ng/ml). Protitelesa proti ADAMTS-13 so bila 11,5 E/ml (mejno pozitivna), trombocitna protitelesa niso bila prisotna, raven dejavnika H je bila 441 mg/l (normalna).

Deklico smo klinično sledili, diureza je bila ob diuretikumu vseskozi primerna, krvni tlak ob antihipertenzivnih zdravilih normalen. Klinično je bila ves čas neprizadeta. Beležili smo še dve epizodi hemolize z blažjim znižanjem vrednosti hemoglobina, ki ni zahtevalo zdravljenja s transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Vrednosti ledvičnih retentov so bile ves čas stabilne z vrednostjo sečnine približno 20 mmol/l in kreatinina 100 µmol/l, elektroliti so bili stabilni.

Izvidi ob odpustu so bili boljši. Vrednost hemoglobina je znašala 81 g/l, trombociti $232 \times 10^9/l$ in retikulociti $56,8 \times 10^9/l$. Vrednost kreatinina je bila 72 µmol/l, sečnine 10 mmol/l, LDH 6,37 µkat/l. Bila je brez proteinurije.

HUS, IZZVAN Z OKUŽBO

HUS se lahko pojavi po okužbi s STEC ali pnevmokokom ter redko po okužbah z virusom HIV, gripo A ali H1N1 in koronavirusom SARS-CoV2 (*angl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

STEC-HUS

STEC-HUS je najpogostejša oblika HUS pri otrocih in predstavlja 90 % vseh primerov. Razvije se pri približno 15 % otrok z okužbo s STEC (3).

Šigatoksin (Stx) poškoduje žile endotelnih celic v ledvicah, možganih in drugih organih, kar je osnova patogeneze HUS, ki jo povzroča STEC. Ti močni citotoksini, ki jih bakterije sproščajo v črevesu, vstopijo v krvni obtok in poškodujejo endotel z vezavo na receptor Gb3 (globootriaozilceramida) na plazemski membrani tarčnih celic (4). Pri ljudeh je receptor Gb3 izražen na endotelnih celicah žil, podocitih in proksimalnih tubulnih celicah. Vezava Stx na Gb3 povzroči vstop Stx v celico, kar sproži kaskado signalnih dogodkov. Znotraj te kaskade se aktivira transkripcijski dejavnik NF-κB (*angl. jedrni faktor, κB*), ki inducira apoptozo celice in vezavo levkocitov na endotelne celice (5). Aktivirane endotelne celice postanejo trombogene in sprožijo nastanek mikrovaskularnih trombov. Stx ob tem aktivira tudi komplement in tvorbo trombocitnih strdkov na endotelnih celicah.

Klinične manifestacije

STEC-HUS prizadene predvsem otroke, mlajše od 5 let. Običajno se pojavi po okužbi črevesa z bolečino v trebuhu,

bruhanjem in drisko, ki je pogosto krvava. Čez 5–10 dni se razvije HUS z mikroangiopatsko neimunsko hemolitično anemijo s fragmentiranimi eritrociti, imenovanimi shistociti ali fragmentociti, negativnimi Coombsovimi testi, trombocitopenijo in akutno ledvično okvaro. Kljub trombocitopeniji običajno ni purpore ali aktivne krvavitve. Čeprav stopnja anemije ali trombocitopenije ni povezana z resnostjo ledvične okvare, je povečano število belih krvnih celic povezano s slabšo napovedjo izida. Hematološke manifestacije STEC-HUS običajno v 1–2 tednih povsem izzvenijo. Prizadetost ledvic sega od hematurije (običajno mikroskopske) in proteinurije do hude odpovedi ledvic z oligoanurijo, ki se pojavi v polovici primerov. Pogosta je hipertenzija. Dializa je potrebna pri kar 50 % otrok v akutni fazi, v povprečju 10 dni. Kratkoročna napoved izida glede ledvičnega delovanja je na splošno ugodna, vendar tveganje ledvične okvare 20 let po prebolelem STEC-HUS ni zanemarljivo. Pogosto so prizadeti tudi drugi organski sistemi (6).

Prizadetost osrednjega živčnega sistema (OŽS), ki se pojavi pri 20–50 % otrok, je najbolj resen zaplet, povezan s povečanimi obolevnostjo in umrljivostjo (7). Pri bolnikih se lahko pojavijo epileptični napadi, koma, možganska kap, hemipareza, pareza obraznega živca, piramidni ali ekstrapiramidni sindromi, disfazija, dvojni vid in kortikalna slepota. Magnetnoresonančno slikanje (*angl. magnetic resonance imaging, MRI*) možganov običajno razkrije obojestransko hiperintenzivnost na T2-uteženih slikah in hipointenzivnost na T1-uteženih slikah bazalnih ganglijev, talamusa in možganskega debla.

Prebavni simptomi vključujejo hud hemoragični kolitis, črevesno nekrozo in perforacijo, prolaps danke, peritonitis in invaginacijo (8).

Pride lahko tudi do srčne ishemije in disfunkcije. Lahko se pojavi prehodna in redko trajna sladkorna bolezen. Pogosto opazimo povečana jetra in/ali zvišane vrednosti serumskih transaminaz.

Z leti se je umrljivost znižala na približno 5 % in je večinoma posledica nevroloških ali srčnih motenj. Vztrajna oligoanurija (> 5 dni anurije in > 10 dni oligurije), dehidracija, število belih krvnih celic > $20 \times 10^9/l$ in hematokrit > 23 % so prav tako dejavniki tveganja umrljivosti in dolgotrajnih zapletov HUS (8).

HUS, povezan s pnevmokoki

HUS, povezan s pnevmokoki, predstavlja približno 5 % vseh primerov HUS v otroštvu. Bolniki imajo pljučnico (70 %) ali meningitis (20–30 %). V primerjavi s STEC-HUS so otroci s HUS, povezanim s pnevmokoki, mlajši, imajo hujši začetek

bolezni z daljšim trajanjem oligurije in trombocitopenije in bodo verjetno potrebovali več transfuzij krvi (9). Patogeneza te oblike HUS ni jasna. Domnevajo, da reakcija z nevraminidazo povzroči izpostavitve Thomsen-Friedenreichovega antigena (antigena T) na rdečih krvnih celicah, trombocitih in glomerulih, kar povzroči zlepljanje bolnikovih rdečih krvnih celic in hemolizo (10). Poleg tega verjetno igra vlogo aktivacija alternativne poti komplementa (11). Poleg podpornega zdravljenja kot pri ostalih oblikah HUS je pri HUS, povezanem s pnevmokoki, potrebno empirično antibiotično zdravljenje okužbe (12). Umrljivost, povezana z osnovno okužbo, in dolgoročno tveganje kronične ledvične bolezni sta večja kot pri bolnikih s STEC-HUS (3).

ATIPIČNI HUS

Atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS) je heterogena skupina motenj, ki vključuje vse oblike HUS, ki jih ne povzročajo okužbe ali pridružena zdravstvena stanja (2). Je redko stanje z ocenjeno pojavnostjo (incidenco) 0,25–2 na milijon prebivalcev na leto in predstavlja 10 % vseh primerov HUS, diagnosticiranih v otroštvu (13). Predlagani mehanizem komplementno posredovanega aHUS je neuravnavana aktivacija sistema komplementa, ki jo sprožijo okužbe, cepljenja ali nosečnost pri dovetnem posamezniku z dedno (genetsko) ali pridobljeno (avtoimunsko) motnjo alternativne poti komplementa. Neovirana podaljšana aktivacija alternativne poti s kasnejšo tvorbo membranskega napadalnega kompleksa na endotelne celice, rdeče krvne celice in trombocite povzroči ledvično in zunajledvično endotelno poškodbo, aktivacijo koagulacijske kaskade in trombotično mikroangiopatijo (14).

Dandanes dedno nepravilnost v alternativni poti komplementa ugotovijo pri približno 60 % bolnikov z aHUS (15). Opisani so tudi drugi dedni vzroki od komplementa neodvisnega aHUS, npr. znotrajcelične okvare presnove vitamina B12 ali maščob. Nezdravljeni aHUS ima slabo napoved izida z velikim tveganjem ponovitev, napredovanjem do odpovedi ledvic in znatno smrtnostjo.

Zunajledvični simptomi pri aHUS so pri otrocih pogosti (16). Ti vključujejo nevrološko prizadetost v do 27 % primerov, srčno-žilne zaplete v 7 % primerov in gastrointestinalne simptome v 10–80 % primerov, ki so zlasti pogosti v primeru protiteles proti komplementnemu dejavniku H (17).

Genetske različice v sistemu komplementa

Komplement deluje kot glavni obrambni sistem proti mikroorganizmom pri ljudeh s spontano razgradnjo C3

in odlaganjem C3b na več celicah, ki so v stiku s plazmo. Zaradi trajne aktivacije in sposobnosti pomnoževanja je potrebno natančno uravnavanje sistema komplementa, zato se njegova aktivacija pojavi le na površini mikrobov, a je zavirana na nepoškodovanih površinah gostiteljskih celic. Genetske različice v sistemu komplementa vodijo do trajne in nenadzorovane aktivacije alternativne poti komplementa in s tem do poškodbe gostiteljskih celic. Genetsko povzročeni aHUS se lahko pojavi zaradi napake izgube funkcije inhibitornih genov ali napake pridobitve funkcije v aktivirajočih genih (18). Prevladujoč način dedovanja je avtosomno dominantno dedovanje, a se bolezen lahko pojavi v katerikoli starosti ob različnih sprožilcih. Penetranca bolezni je majhna, saj ima manj kot 20 % družinskih članov, ki so nosilci iste različice kot bolnik, manifestacije aHUS (18). Pregled genetskih variant podajamo v Tabeli 2.

Tabela 2: Pregled genetskih variant komplementa pri aHUS. Povzeto po (3).

Genetske različice komplementnega sistema	Pogostost mutacije pri bolnikih z aHUS	Okvara ledvice
genetska različica CHF	20–30 %	največja verjetnost odpovedi ledvic v enem letu, pogosta ponovitev pri presadku ob odsotnosti specifičnega zdravljenja
genetska različica CD46	5–15 %	ugodna napoved izida za ledvice, redko ponovitev na presadku
genetska različica CFI	5–10 %	ledvična odpoved v 50–60 % v dveh letih, ponovitev na presadku v 45–80 %
genetska različica C3	4–7 %	neugodna napoved izida ob odsotnosti specifičnega zdravljenja
genetska različica CFB	1–2 %	napredovanje v ledvično odpoved v 70 %, pogosta ponovitev na presadku
genetska različica THBD	0–5 %	patogenost ni znana

Legenda: CHF – komplementni dejavnik H; (angl. complement factor H); CD46 – membranski kofaktorski protein; CFI – C3 – komplement 3 (angl. complement 3); CFB – komplementni dejavnik B (angl. complement faktor B); THBD – trombomodulin (angl. thrombomodulin)

Genetske različice, ki niso povezane s komplementnim sistemom

Dedujejo se avtosomno recesivno in niso povezane z aktivacijo komplementnega sistema, zato v teoriji ne odgovorijo na zdravljenje z zaviralci komplementa (3).

Genetske različice v genu kobalamina C (cblC)

Te različice so osnova kombinirane metilmalonske acidurije (MMA) in homocistinurije, genetsko heterogene motnje kobalamina (vitamina B12). Pri večini bolnikov se pojavi zgodaj v otroštvu, večinoma v prvih 4 mesecih življenja, in pri mnogih v prvih dneh življenja (19). S specifičnim zdravljenjem, sestavljenem iz hidroksikobalamina in betaina, lahko preprečimo presnovne krize in izboljšamo delovanje ledvic, tudi pri dojenčkih, odvisnih od dialize, zato ga moramo uvesti takoj pri vseh dojenčkih z nejasnim aHUS, medtem ko čakamo na rezultate ravni homocisteina v krvi/plazmi in/ali genetskega testiranja gena metilmalonska acidurija in homocistinurija tipa C (*angl.* methylmalonic aciduria and homocystinuria type C, MMACHC) (19).

Genetska različica v genu za diacilglicerol kinazo ϵ

Diacilglicerol kinaza ϵ je znotrajcelična lipidna kinaza, ki fosforilira diacilglicerol v fosfatidno kislino, kar povzroči aktivacijo protein kinaze C. Natančen mehanizem, kako pomanjkanje DGKE povzroči aHUS, še ni prepoznan. O takšnih različicah so poročali pri dojenčkih (povprečna starost 9 mesecev), prizadetih z aHUS, in posebnim fenotipom, za katerega so značilni vztrajna proteinurija, hematurija in huda hipertenzija z napredujočo kronično ledvično boleznijo (20). Zdi se, da zdravljenje z ekulizumabom ne povzroča dolgoročnega kliničnega izboljšanja pri otrocih z različicami DGKE. Recidive opisujejo kljub blokadi komplementa, kar pomeni, da moramo v takšnih primerih opustiti uporabo zaviralcev komplementa, da bi se izognili neupravičenim neželenim učinkom. Zanimivo je, da pri bolnikih s presajenimi organi nismo ugotovili recidivov (21).

aHUS, povezan z protitelesi proti komplementu

Protitelesa, usmerjena proti regulatorjem komplementa (faktor H, faktor I), predstavljajo približno 6–25 % primerov aHUS z začetkom pri otrocih (22). Protitelesa proti faktorju H povzročijo aHUS pri 5–25 % bolnikov v Evropi in pri več kot 50 % bolnikov v južni Aziji (23). Vežejo se na več domen faktorja H, s čimer motijo njegovo interakcijo s C3b in celičnimi površinami, kar na koncu zmanjša sposobnost faktorja H, da bi preprečili poškodbe (24). Ob nastopu bolezni ima večina bolnikov znake aktivacije alternativne poti komplementa (zmanjšane ravni C3 in/ali faktorja B), podskupina bolnikov pa tudi znižane ravni faktorja H.

Plazmafereza, ki so jo opravili pri dveh otrocih, je povzročila hitro izboljšanje (25).

DIAGNOSTICIRANJE

Klinično diagnoza HUS temelji na prisotnosti klasične triade – mikroangiopatska hemolitična anemija, trombocitopenija in akutna ledvična okvara. To ugotovimo z laboratorijskimi preiskavami, ki vključujejo popolno krvno in diferencialno krvno sliko, vrednosti ledvičnih retentov in analizo urina. Mikroangiopatsko hemolitično anemijo prepoznamo po podatku o koncentraciji hemoglobina < 80 g/l z negativnim Coombsovim testom in perifernim razmazom krvi, ki kaže veliko število shistocitov (do 10 % rdečih krvnih celic). Za trombocitopenijo je značilno število trombocitov $< 140 \times 10^9/l$ in je običajno približno $40 \times 10^9/l$. Kljub nizkemu številu trombocitov običajno ni purpura ali aktivne krvavitve. Stopnja trombocitopenije ni povezana z resnostjo ledvične prizadetosti, ki sega od hematurije in proteinurije do hude ledvične odpovedi. Huda odpoved ledvic se pojavi v polovici primerov. Hipertenzija je pogosta, zlasti ob pozitivni tekočinski bilanci ali transfuziji krvi. Večina bolnikov ima mikroskopsko hematurijo, čeprav lahko opazimo tudi makroskopsko hematurijo. Občasno so vidni odlitki rdečih krvnih celic, a niso tipična značilnost (2).

Ob sumu na HUS takoj opravimo osnovne preiskave krvi in urina (hemogram, diferencialna krvna slika in razmaz, ionogram, ledvični retenti, nativni urin in sediment, urinokultura ter morda – glede na klinično sliko – tudi odvzem drugih kužnin, ter testi koagulacije). Za odločitev o hitrosti uvedbe akutnega specifičnega zdravljenja, ki določa napoved izida bolezni, sta ključni dve preiskavi: preiskava blata na Stx (najbolj zanesljiva metoda je verižna reakcija s polimerazo (*angl.* polimerase chain reaction, PCR), s katero potrdimo najpogostejšo obliko, tj. STEC-HUS) in določitev aktivnosti encima ADAMTS13 (< 5 % kaže na trombotično trombocitopenično purpuro (TTP)) (3).

Glede na pogostost prodromalne driske pri otrocih z aHUS je morda težko razlikovati med tipičnim in atipičnim HUS ob začetku bolezni (26). Diagnoza aHUS je ob negativnem izvidu prisotnosti verotoksina v blatu in normalni aktivnosti ADAMTS13 ob odsotnosti drugih dejavnikov HUS (druge značilne okužbe, nosečnost, porod, določena zdravila, karcinom, presaditev itd.) zelo verjetna in zato diagnoza izključitve. Dodatna diagnostična obdelava aHUS vključuje podrobno oceno delovanja komplementa, vključno s testom CH50 (funkcionalni hemolitični test, ki raziskuje klasične in skupne končne poti) v kombinaciji s kvantitativnim merjenjem frakcij C3 in C4, proteinov faktorja H, faktorja B in faktorja I ter študijo izražanja CD46 na celični površini (2). Poleg tega bi morali določanje protiteles proti faktorju H izvesti čimprej, saj bi odkritje visokih ravni zahtevalo posebno zdravljenje. Genetsko testiranje pri bolnikih z

aHUS je bistvenega pomena za prognostično oceno, ki je potrebna za dolgotrajno zdravljenje bolnikov, saj lahko usmerja trajanje zdravljenja (2).

DIFERENCIALNO DIAGNOSTICIRANJE

Diferencialna diagnoza HUS vključuje več stanj, ki se lahko kažejo tudi s hkratnimi ugotovitvami anemije, trombocitopenije in akutne ledvične okvare. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) se od HUS razlikuje po prisotnosti nenormalnih izvidov testov koagulacije, vključno s podaljšanim protrombinskim časom in aktiviranim delnim tromboplastinskim časom, ter s povišanimi ravni produktov razgradnje fibrina in D-dimera. Na splošno se DIK pojavi pri pediatričnih bolnikih, ki so resno bolni, na primer pri bolnikih v septičnem šoku ali pri bolnikih, ki so bili podvrženi obsežni poškodbi ali okvari tkiva.

TTP je posledica pomanjkljive aktivnosti proteaze, ki cepi Von Willebrandov faktor. Povzročajo jo mutacije gena ADAMTS13 ali prisotnost pridobljenih protiteles proti genu ADAMTS13. Pediatrična TTP je redka, prizadeti otroci pa imajo običajno ob rojstvu hemolitično anemijo in trombocitopenijo. Ledvična prizadetost se pogosto pojavi pozneje v življenju in napreduje. TTP se od HUS razlikuje po nenormalno nizki aktivnosti ADAMTS13. Bolniki s sistemskim vaskulitisom imajo običajno druge sistemske simptome (npr. artralgie in izpuščaji) in ne prodromalne diareje. Poleg tega je pri bolnikih z vaskulitisom značilna periferna in ne centralna nevrološka prizadetost (npr. mononevritis multipleks). Pozitivna so protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (*angl.* anti-neutrophil cytoplasm antibodies, ANCA).

ZDRAVLJENJE

Simptomatsko zdravljenje

Bolniki s HUS lahko zelo hitro postanejo resno anemični. Transfuzija je potrebna, ko je raven hemoglobina < 60 g/l. Cilj ni povrniti ravni hemoglobina na normalno vrednost, ker lahko povečan volumen povzroči srčno popuščanje, pljučni edem in hipertenzijo. Transfuzija trombocitov je rezervirana za bolnike s klinično pomembno krvavitvijo ali ob potrebi po invazivnem posegu. Izrazite krvavitve so redke, ker sta kljub trombocitopeniji proizvodnja in delovanje trombocitov normalna. Transfuzija trombocitov lahko povzroči nastanek protiteles proti humanemu levkocitnemu antigenu, kar je lahko škodljivo, če bolezen pri bolniku napreduje v končno ledvično odpoved in bo

potrebna presaditev ledvice. Uravnavanje tekočine temelji na stanju znotrajžilnega volumna bolnika in na delovanju ledvic. Bolnikom damo intravensko tekočino, če imajo zmanjšan znotrajžilni volumen, pri bolnikih s povečanim znotrajžilnim volumnom in zmanjšano količino urina pa omejimo vnos tekočine (3). V opazovalnih raziskavah poročajo, da lahko zgodnje povečanje volumna zmanjša tveganje prizadetosti OŽS, potrebo po nadomestnem zdravljenju ledvic in dolgoročne ledvične posledice. Dokazov, da zgodnja dializa vpliva na klinični izid, ni, zato so indikacije za dializo pri otrocih s HUS podobne kot pri otrocih z drugimi oblikami akutne ledvične okvare. Pri večini majhnih otrok je prednostna peritonealna dializa. Dokazov o večji koristi peritonealne dialize v primerjavi s hemodializo ni (1).

Zdravljenje hipertenzije je usmerjeno v popravljanje tekočinskega stanja in uporabo antihipertenzivnih zdravil, kot so zaviralci kalcijevih kanalčkov. Randomizirana preizkušanja niso pokazala nobenih koristi antitrombotikov ali antifibrinolitikov, plazemskih infuzij, tkivnega aktivatorja plazminogena in peroralnih učinkovin, ki vežejo Stx (1).

Plazmafereza in infuzija plazme sta bili nekoč kljub pomanjkanju prepričljivih dokazov o njuni učinkovitosti temelj zdravljenja HUS. Prednosti plazemskih izmenjav v primerjavi z infuzijo plazme vključujejo odstranitev spremenjenih proteinov in protiteles, dajanje delujočih faktorjev komplementa ter manjše tveganje volumske preobremenitve in hipertenzije pri bolnikih z akutno ledvično okvaro. Kljub temu zdravljenje glede na nizko stopnjo remisije pri manj kot 50 % bolnikov ter visoko stopnjo obolevnosti in umrljivosti glede na prizadeti gen komplementa pri aHUS ni bilo optimalno (27). Dejansko je bila pojavnost (incidenca) odpovedi ledvic ali smrti približno 40 % na začetku bolezni in 65 % v prvem letu. Poseg so včasih bolniki slabo prenašali s pogostimi alergijskimi reakcijami, dolgotrajno bolnišnično zdravljenje pa je poslabšalo kakovost življenja, šolanje in socialne aktivnosti otrok.

Specifično zdravljenje

Specifično zdravljenje je odvisno od etiopatogeneze HUS. Z antibiotiki zdravimo le pnevmokokno okužbo, gastroenteritisa pa tudi ob krvavi driski ne, saj antibiotično zdravljenje ne vpliva na potek bolezni oziroma jo lahko zaradi povečanega sproščanja verotoksina ob lizi bakterij še poslabša (3).

Napoved izida glede aHUS se je s pojavom zaviralcev komplementa znatno izboljšala. Prvi je bil za to indikacijo odobren ekulizumab leta 2011 (28). Ekulizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo

proti C5, ki zavira končni del poti komplementa, od tvorbe C5a do sestavljanja kompleksa napada na membrano. Pri večini otrok, zdravljenih z ekulizumabom, je poročani izid ugoden tako v akutnem kot v kroničnem okolju s hitrim in trajnim izboljšanjem hematoloških in ledvičnih parametrov med prvo epizodo in naslednjimi epizodami aHUS, vključno s tistimi, ki se pojavijo po presaditvi ledvice (29,30). Leta 2014 je zato mednarodno soglasje priporočilo njegovo uporabo kot zdravljenje prve izbire pri otrocih s klinično diagnozo aHUS (2). Z dajanjem je potrebno pričeti v 24–48 urah po postavitvi diagnoze, saj je zgodnji začetek povezan z boljšim okrevanjem ledvičnega delovanja. Za uvedbo zdravljenja ni potrebno čakati na rezultate genetskega testiranja, saj lahko traja dolgo, ekulizumab pa je učinkovit pri številnih otrocih brez ugotovljenih genetskih variant. Trenutno obstajata dve zdravili, ki delujeta tako, da ciljata na os C5/C5a in jo zavirata ter sta primerni za zdravljenje aHUS – ekulizumab in ravulizumab (31).

Ob blokadi terminalne poti komplementnega sistema z ekulizumabom bolnike posebej ogrožajo okužbe z inkapsuliranimi bakterijami, ki zahtevajo cepljenje proti pnevmokoku, povzročitelju *Haemophilus influenzae* tipa B (HiB) in meningokoku, in/ali antibiotično profilakso. Opozarjamo na nizek prag občutljivosti za morebitne simptome in znake invazivne okužbe z omenjenimi bakterijami (2).

Zdravljenje HUS, povzročene s protitelesi anti CHF, še vedno vključuje predvsem plazmaferezo za zmanjšanje količine krožečih protiteles v krvi in imunosupresivno zdravljenje. Glede na dosednji mednarodni konsenz zdravljenje aHUS pričnemo z ekulizumabom, ob morebitni potrditvi protiteles anti-CHF, pa ga zamenjamo za plazmaferezo in imunosupresivno zdravljenje (32).

RAZPRAVLJANJE

Pri naši bolnici smo ugotavljali hemolizo, trombocitopenijo in akutno ledvično okvaro, kar je govorilo v prid diagnozi HUS. Ob nastanku bolezni smo jo zdravili simptomatsko s transfuzijami eritrocitov in svežo zmrznjeno plazmo. Preiskava za aktivnost ADAMTS 13 je bila normalna, mejno so bila zvišana le protitelesa proti ADAMTS 13. Pri deklici z mikrobiološkimi preiskavami nismo potrdili povzročitelja okužbe, kar kaže na diagnozo aHUS. Ker je zdravljenje potekalo leta 2009, ko specifično zdravljenje še ni bilo na voljo, ga ni prejela, klinična slika pa je potekala blago, zato ni potrebovala plazmafereze ali dialize, deležna pa je bila simptomatskega zdravljenja. Dandanes bi bilo po bolezni smiselno opraviti dodatno komplementno in genetsko diagnosticiranje. Ker ga tedaj v Sloveniji ni bilo na voljo,

smo deklico napotili na dodatno diagnosticiranje v okviru raziskave prof. dr. Zimmerhackla v Innsbruck, a starši niso prejeli rezultatov.

Deklico vsa leta spremljamo v nefrološki ambulanti. Ponovnih težav ni več imela in tri leta po pojavu bolezni nismo več opažali proteinurije. Redno spremljamo vrednosti krvnega tlaka in ledvičnih retentov, ki so občasno na zgornji meji normalnih vrednosti. Ob meritvi glomerulne filtracije z ioheksolom 12 let po nastanku bolezni ugotavljamo blago znižano glomerulno filtracijo, ki deklico uvršča v kronično ledvično bolezen stopnje. Zdravljenja ne prejema.

Pri deklici bi dandanes z dodatnimi genetskimi preiskavami lahko raziskovali tudi podtip aHUS, ki ga je doživela, kar bi bilo trenutno ob odsotnosti klinične simptomatike akademskega pomena ali morda pomembno v času načrtovanju družine, vendar si ga ne želi.

Vsekakor gre za zanimiv primer zahtevnega določanja razlik med HUS in aHUS v začetni fazi bolezni, ki je v obdobju specifičnega zdravljenja posebej pomembno. Primer je zanimiv tudi zato, ker kljub pomanjkanju podatkov o dodatnem diagnosticiranju aHUS, glede na izključitev TTP in glede na odsotnost okužbe lahko z veliko verjetnostjo diagnozo aHUS. V pošteev bi prišlo specifično zdravljenje z zaviralci komplementa, a ga tedaj še ni bilo na voljo. Vprašanje je, ali je bilo glede na blago klinično sliko sploh potrebno, morda bi pripomoglo k dolgoročnemu ledvičnemu zdravlju.

Specifično zdravljenje včasih uporabljamo pri težjih oblikah z okužbo povzročeni HUS, zlasti pri nevroloških simptomih, čeprav randomiziranih raziskav za zdaj ni (33).

LITERATURA

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017; 390: 681–96.
2. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 15–39.
3. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic-uremic syndrome in children. *Pediatr Clin North Am*. 2022; 69: 1181–97.
4. Psocka MA, Obata F, Kolling GL, Gross LK, Saleem MA, Satchell SC, et al. Shiga toxin 2 targets the murine renal collecting duct epithelium. *Infect Immun*. 2009; 77: 959–69.
5. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 2231–40.
6. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 2495–507.
7. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1218–28.

8. Brown CC, Garcia X, Bhakta RT, Sanders E, Prodhan P. Severe acute neurologic involvement in children with hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics*. 2021; 147: e2020013631.
9. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 1951–6.
10. Geary DF. Hemolytic uremic syndrome and Streptococcus pneumoniae: improving our understanding. *J Pediatr*. 2007; 151: 113–4.
11. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 1585–91.
12. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25: 203–8.
13. Noris M, Remuzzi G. Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Nephrol*. 2010; 30: 395–408.
14. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a »Kidney Disease: Improving Global Outcomes« (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017; 91: 539–51.
15. Lemaire M, Noone D, Lapeyraque A-L, Licht C, Frémeaux-Bacchi V. Inherited kidney complement diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16: 942.
16. Fidan K, Göknaar N, Gülhan B, Melek E, Yıldırım ZY, Baskın E, et al. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 1395–403.
17. Dragon-Durey M-A, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 2180–7.
18. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet*. 2003; 362: 1542–7.
19. Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: from acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inher Metab Dis*. 2019; 42: 686–705.
20. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. 2013; 45: 531–6.
21. Brocklebank V, Kumar G, Howie AJ, Chandar J, Milford DV, Craze J, et al. Long-term outcomes and response to treatment in diacylglycerol kinase epsilon nephropathy. *Kidney Int*. 2020; 97: 1260–74.
22. Dragon-Durey M-A, Loirat C, Cloarec S, Macher M-A, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 555–63.
23. Puraswani M, Khandelwal P, Saini H, Saini S, Gurjar BS, Sinha A, et al. Clinical and immunological profile of anti-factor H antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide database. *Front Immunol*. 2019; 10: 1282.
24. Durey M-AD, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12: 563–78.
25. Govindarajan S, Rawat A, Ramachandran R, Hans R, Dawman L, Tiewsoh K. Anti-complement factor I antibody associated atypical hemolytic uremic syndrome – a new insight for future perspective! *Immunobiology*. 2020; 225: 152000.
26. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 60.
27. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 554–62.
28. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2169–81.
29. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015; 87: 1061–73.
30. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2016; 89: 701–11.
31. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor treatment. *Kidney Int*. 2020; 97: 1287–96.
32. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apheresis*. 2013; 28: 145–284.
33. Percheron L, Gramada R, Tellier S, Salomon R, Harambat J, Llanas B, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 1385–94.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med.

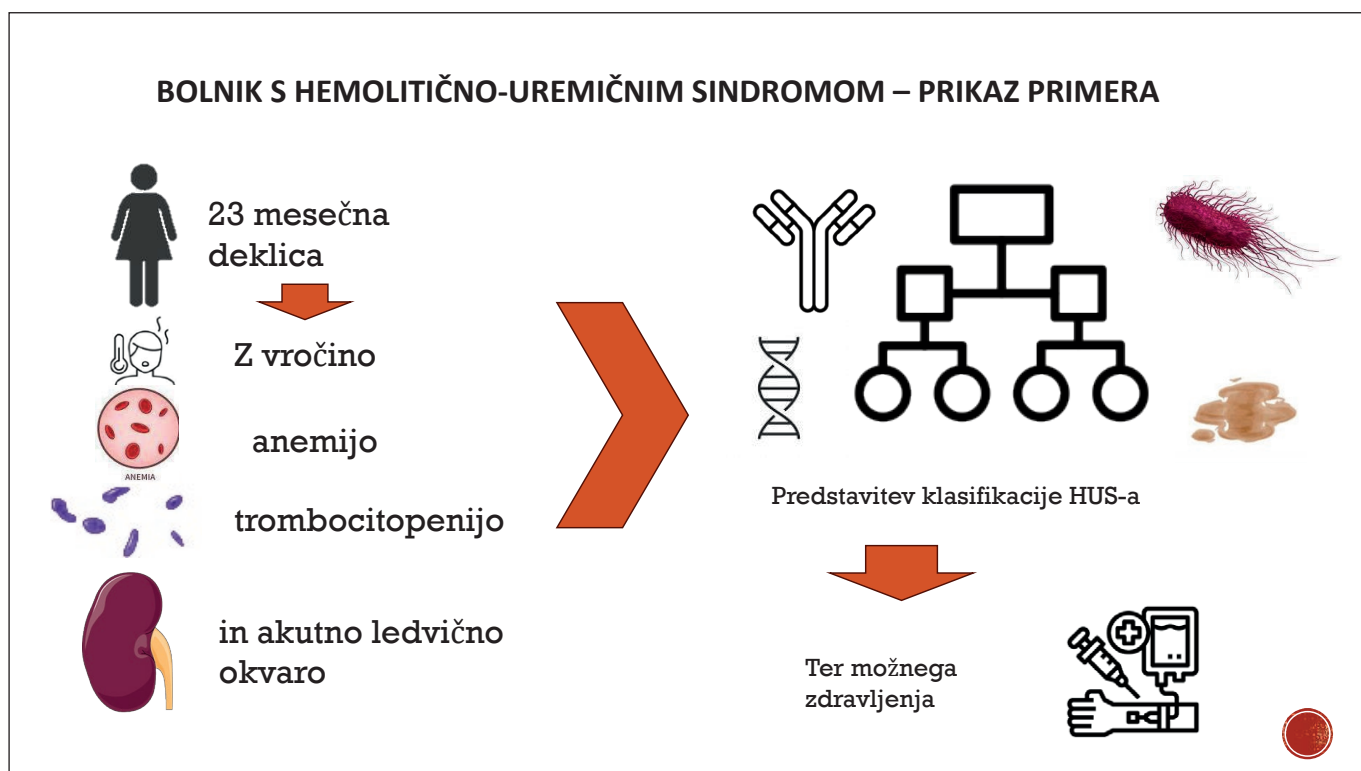
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: sonja.golobjancic@ukc-mb.si

SLIKOVNI IZVLEČEK



ZASTRUPITEV Z ZDRAVILI – PRIKAZ PRIMERA

MULTIPLE DRUG POISONING – A CASE REPORT

Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

V prispevku prikazujemo primer 13-letne deklice, ki je v samomorilne namene zaužila večjo količino zdravil – diklofenak, ramipril in metformin. Sinergistični učinek zaužitih zdravil je povzročil akutno ledvično okvaro, hipoglikemijo in blago hipotenzijo. Prejela je podporno zdravljenje. Zastrupitev z zdravili je pogost način poskusa samomora, a le redko pripelje do smrtnega izida. Bolj pogosti so neželeni učinki zaužitih zdravil, ki vplivajo tudi na delovanje ledvic in pogosto vodijo v akutno ledvično okvaro. Ta je lahko posledica neposredne tubulne okvare, tubulointersticijskega vnetja ali tvorbe kristalov, lahko tudi ishemične nefropatije. Pri preprečevanju akutne ledvične okvare zaradi zastrupitve z zdravili v samomorilne namene je bistveno, da prepoznamo mladostnike s povečanim tveganjem samomora, poskrbimo za zgodnjo obravnavo in omejimo dostop do potencialno toksičnih zdravil.

Ključne besede: *zastrupitev, samomor, zdravila, ledvična okvara.*

ABSTRACT

In this article, we present the case of a 13-year-old girl who consumed large amounts of drugs – diclofenac, ramipril, and metformin – with suicidal intent. The synergistic effect of all three drugs caused the girl to develop acute renal injury, hypoglycaemia, and mild hypotension. Treatment was supportive. Attempted suicide with medication is a common method of attempting suicide but rarely results in death. More commonly, there are side effects of the ingested drugs, which have a particularly severe effect on renal function, often leading to acute renal injury. The latter may be the result of direct tubular damage, tubulointerstitial inflammation, crystal formation, or even ischaemic nephropathy. To prevent acute renal failure resulting from intentional suicidal drug intoxication, identification of adolescents at increased risk of suicide, early treatment, and restricted access to potentially toxic drugs are essential.

Key words: *poisoning, suicide, drugs, renal injury.*

UVOD

Zdravila so relativno pogost vzrok akutne ledvične okvare (*angl.* acute kidney injury, AKI), najpogosteje pri kritično bolnih otrocih na oddelku intenzivne terapije. Za obvladovanje kritičnega osnovnega stanja so namreč pogosto potrebna številna zdravila, ki lahko posamično ali sinergistično delujejo tudi nefrotoksično (1). Zdravila, povezana z AKI, vključujejo aminoglikozidne antibiotike, kontrastna sredstva, amfotericin B, kemoterapevtike, kot sta ifosamid in cisplatin, aciklovir, nesteroidne antirevmatike in paracetamol (2,3). Ledvično delovanje lahko preko različnih mehanizmov prizadenejo tudi druga zdravila, zlasti v kombinaciji z naštetimi.

V prispevku prikazujemo primer 13-letne deklice, ki je v samomorilne namene zaužila 40 tablet – diklofenak, metformin in ramipril, ter predstavljamo zaplete zaužitja kombinacije teh zdravil in zdravljenje. Pri deklici je prišlo do AKI zaradi različnih patofizioloških mehanizmov njihovega delovanja.

PRIKAZ PRIMERA

13-letna deklica je bila sprejeta v Enoto za otroško in mladostniško psihiatrijo zaradi namernega samopoškodovanja, samomorilnih misli in depresivne epizode.

Ob sprejemu se je ustrezno vključila v skupnost, bila je vodljiva in sodelujoča. V individualnih razgovorih je poročala o občutkih nezadovoljstva s svojim življenjem, o želji, da bi bila nekdo drug, ter o osamljenosti in težavah pri navezovanju tesnih medosebnih odnosov. Navajala je občutek izgubljenosti in neperspektivnosti glede prihodnosti. Heteroanamnestično, s strani dekličine mame in vzgojitelja v Mladinskem domu Maribor, smo pridobili podatke o finančnih težavah in o težavah v odnosih v primarni družini (duševna motnja mame, očetova invalidnost), zaradi česar je bila v starosti 9 let nameščena v Mladinski dom. Poročali so tudi o težavah v šoli in Mladinskem domu pri navezovanju medvrstniških stikov in o znakih samopoškodovanja. Dva meseca pred sprejemom je v samomorilne namene zaužila približno 20 neznanih babičnih tablet (za zniževanje sladkorja in krvnega tlaka, protibolečinske tablete), zaradi katerih jo je nekaj dni bolel trebuh, a zdravnika ni obiskala. Prav tako o dogodku do sprejema na oddelk ni povedala nikomur. Na oddelku je še naprej prejela risperidon, ki ga je pred tem uvedel lečeči pedopsihiater, dodatno pa so uvedli še sertralin in benzodiazepine po potrebi. Terapevtsko obravnavo so usmerili v prepoznavanje sprožilnikov

samopoškodovalnega vedenja in oblikovanje alternativnih strategij za spopadanje s stisko.

Klinično-psihološki pregled je pokazal, da gre za mladostnico s številnimi travmatskimi izkušnjami, neugodnimi razmerami odraščanja in pomembnimi razvojnimi primanjkljaji, kar je na prehodu v najstniško obdobje močno vplivalo na njeno vsakdanje, medosebno in šolsko funkcioniranje. Čustveno dogajanje je pomembno vplivalo na njeno delovanje in vse bolj zmanjševalo njeno kognitivno učinkovitost. Težave so se kazale z depresivnimi simptomi, samopoškodovalnim vedenjem, samomorilnimi idejami in nameni ter z ogroženim razvojem osebnosti. V prvem tednu hospitalizacije se ji je po začetni stabilizaciji stanje očitno poslabšalo z vse več samomorilnimi mislimi in načrtom za samomor. Preprečili so dva poskusa samomora, do katerih deklica ni vzpostavila distance, zato so jo za stabilizacijo stanja za en teden sprejeli na varovani oddelek Oddelka za psihiatrijo.

Po vrnitvi na otroški oddelek je bila bolj stabilna, vodljiva in nekoliko distancirana do samomorilnih misli. Zatrjevala je, da si na oddelku ne bo nič storila, prav tako ne pri materi. Ob stabilizaciji razpoloženja je imela dovoljen izhod z mamo, ki je potekal dobro. Teden dni kasneje je pri njej prenočila in se med vikendom v popoldanskih urah vrnila na oddelk. Med vožnjo na oddelk je deklica mami povedala, da je medtem, ko je mama kuhala kosilo, našla babičine tablete, in sicer Glucophage (metformin), Piramil (ramipril), Dicloduo (diklofenak) in Naklofen (diklofenak), ter jih približno ob 14. uri popoldne zaužila, skupaj približno 40, pri čemer ni točno vedela, koliko katerih. Dogodek je obžalovala, zato ga je zaupala mami.

Ob prihodu na oddelk je navajala omotico, vidna je bila tudi tresavica. Posvetovali so se s toksikologom, ki je opozoril na možne neželene učinke zaužitih zdravil, predvsem AKI, hipotenzijo in hipoglikemijo. Izpostavil je tveganje metabolne acidoze, ki bi deklico najbolj ogrožala, saj bi ob povišanih vrednostih laktata lahko potrebovala celo dializo. Svetoval je hidracijo, uvedbo zaviralca protonske črpalke ter nadzor nad krvnim tlakom, kislinsko-bazičnim stanjem, laktatom in ravni krvnega sladkorja. Opravili so lavažo želodca in prejela je aktivno oglje.

Redno smo spremljali dekličino klinično in kislinsko-bazično stanje, na začetku na eno uro, nato pa intervale ustrezno podaljševali. Vodili smo tudi bilanco tekočin. Meritve vitalnih funkcij prikazujemo v Tabeli 1, izvide kislinsko-bazičnega stanja, elektrolitov in krvnega sladkorja pa v Tabeli 2. V tabeli nismo vključili vseh meritev. Ob tem smo redno izvajali meritve kazalnikov ledvične funkcije (sečnina, kreatinin) in laktata v venski krvi, kar prikazujemo v Tabeli 3.

Tabela 1: Meritve življenjsko pomembnih funkcij.

Datum	Ura	Krvni tlak (mm Hg)	Srčna frekvenca p/min	SpO ₂ (%)	Dihanje/min
5. 11.	17.00	104/44	90	99	19
	18.00	92/40	95	97	24
	19.00	91/37	98	98	22
	20.00	97/41	103	99	24
	21.00	104/44	70	97	40
	22.00	96/39	72	98	38
	23.00	83/35		99	22
	24.00	89/47	70	100	28
6. 11.	1.00	81/33	71	98	30
	4.00	96/38	72	97	22
	6.00	84/35	68	97	20
	8.00	101/57	86	97	19
	10.00	104/50	93	98	18
	12.00	77/40	69	98	25
	14.00	98/62	93	97	20
	16.00	88/40	78	97	17
	18.00	96/47	76	98	17
	23.00	100/54	70	98	15
7. 11.	1.00	101/50	74	99	16
	3.00	100/49	70	98	17
	5.00	101/55	69	98	16

Legenda: SpO₂ – zasičenost krvi s kisikom.

Deklica je torej po zastrupitvi razvila blago hipotenzijo, hipoglikemijo in AKI. Med obravnavo je bila zdravljena s hiperhidracijo za vzdrževanje sprejemljivega krvnega tlaka z dodatkom glukoze ter z zaviralcem protonske črpalke. Analgetik je prejela po potrebi. Dva dni po zastrupitvi je navajala blage bolečine v trebuhu in obžalovanje, da ni umrla. Izvidi laboratorijskih preiskav so bili v celoti normalni. Nato so jo dolgotrajno obravnavali v Enoti za mladostniško in otroško pedopsihiatrijo. Z nefrološkega vidika je bilo predvideno nadaljnje vodenje z UZ preiskavo sečil in oceno albuminurije po odpustu, a se deklica v času pisanja članka ni zglasila na kontrolni pregled.

Tabela 2: Meritve kislinsko-bazičnega stanja, elektrolitov in glukoze v kapilarni krvi.

Datum	Ura	pH	Prebitek baz (mmol/L)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Glukoza (mmol/L)
5. 11.	16.40	7,31	-5	144	4,4	3,3
	18.15	7,37	-1	141	4,1	4,0
	19.15	7,32	-5	141	3,8	2,9
	20.15	7,31	-6	141	4,1	3,7
	21.15	7,32	-4	140	3,7	4,1
	22.15	7,33	-4	141	4,0	4,9
	23.20	7,34	-3	141	4,3	2,6
6. 11.	00.15	7,35	-3	142	4,2	2,6
	2.15	7,32	-4	141	3,9	3,4
	6.15	7,33	-3	141	3,8	2,9
	10.10	7,36	-4	141	5,0	2,6
	11.00					3,6
	12.00					4,1
	13.00					4,0
	14.00					4,8
	15.00					3,9
	16.00					6,2
	19.15	7,42	-1	143	5,8	6,3
7. 11.	7.45	7,42	1	140	5,7	5,6

Tabela 3: Laboratorijski izvidi sečnine, kreatinina in laktata v venski krvi.

Datum	Ura	Sečnina (mmol/L)	Kreatinin (μmol/L)	Laktat (mmol/L)
5. 11.	17.00	2,9	93	3,4
	19.15			3,1
	20.30	6,4	111	3,0
	23.15	6,0	107	1,6
6. 11.	2.30	6,8	127	2,3
	6.15	6,7	112	1,9
	9.00	5,9	88	1,9
	14.15	5,3	78	1,9
	19.45	4,2	79	1,6
7. 11.	8.30	3,0	62	1,9

RAZPRAVLJANJE

Samomor je pomemben javnozdravstveni problem pri otrocih in mladostnikih po vsem svetu (4). V Sloveniji med mladostniki beležimo 15–20 samomorov na leto, med otroki pa so redek pojav (5), saj so bistveno bolj pogosti poskusi samomora in samomorilne misli (6–8). Pri mladostnikih gre sicer v večini za impulzivno odločitev za samomor, a so v ozadju pogosto duševne motnje (depresija, vedenjska motnja, škodljivo uživanje ali zloraba psihoaktivnih snovi, osebnostne motnje), akutne travmatske izkušnje ali subjektivno pomembne izgube; navadno gre za seštevek neugodnega razvojnega procesa z nakopičenjem neugodnih dejavnikov na različnih navedenih področjih (5).

V prepoznavanje dejavnikov tveganja za samomor je bilo vložena veliko truda. Z izboljšanimi načini prepoznavanja posameznikov s tveganjem za poskus samomora in njegovo dokončanje lažje preprečimo samomore in omogočimo ustrezno obravnavo (9). Pri deklaciji smo prepoznali številne dejavnike tveganja, kot so depresija, družinska anamneza motnje razpoloženja pri mami in predhodno samomorilno vedenje, ter ugotovili čustvene in kognitivne primanjkljaje z depresivnimi simptomi. Imela je tudi nemoten dostop do zdravil, ki so prisotna v marsikaterem gospodinjstvu s starostnikom.

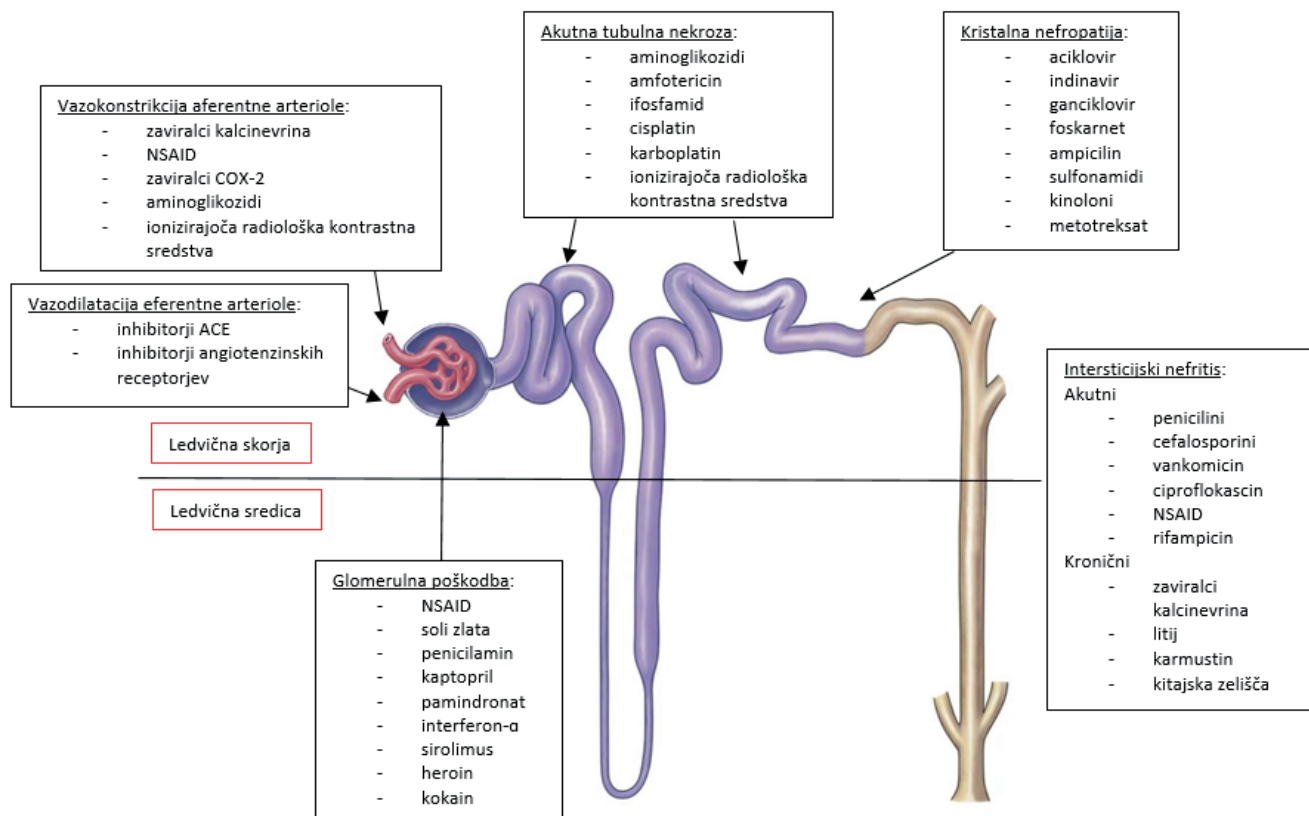
Medtem ko je uspešna izvedba samomora z zaužitjem prevelike količine tablet redkejši pojav (10), pa so poskusi samomora z zdravili bistveno bolj pogosti (11). Mladostniki v samomorilne namene največkrat zaužijejo paracetamol, ibuprofen, antidepresive (selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina), atipične antipsihotike in antihistaminike (11). Gre za zdravila, ki so lažje dostopna in jih najdemo v večini gospodinjstev (npr. antidepresivi in antipsihotiki, ki so med zastrupitvami pogostejši vzrok smrti) (11).

Še pred morebitnim nastopom smrti nastopijo simptomi in znaki zastrupitve z zdravili, ki jih moramo prepoznati in jih ustrezno zdraviti. Zaradi njihove vloge pri presnovi in izločanju zdravil so največkrat in najbolj prizadeti organi ledvica in jetra (12,13). Čezmerni vnos zdravil povzroča različne okvare ledvic, najpogosteje tubulointersticijsko okvaro, lahko v obliki akutnega intersticijskega nefritisa ali tubulointersticijskega vnetja, pri katerem zdravila izzovejo s T-celicami posredovan imunski odziv. Zdravila lahko povzročijo precipitacijo lastnih molekul v obliki kristalov in s tem povezan vnetni odziv. Posebna entiteta je psevdo AKI zaradi zdravil, ki blokirajo tubulno izločanje kreatinina (npr. kortikosteroidi) (1). Toksični učinek zdravil je odvisen od količine zdravila in trajanja izpostavljenosti škodljivemu agensu (1).

Neposredna okvara tubulov je pogosteje posledica antibiotikov (aminoglikozidi), kemoterapevtikov, inhibitorjev kalcinevrina in kontrastnih sredstev (1). Aminoglikozidi v 10–20 % vstopajo v proksimalne tubulne celice z endocitozo, kjer se kopičijo v lizosomih, Golgijevem aparatu in endoplazemskem retikulumu ter povzročajo okvaro teh struktur. Sledi destabilizacija znotrajcelične membrane, nato pa zdravilo vstopi v citoplazmo, kjer povzroči mitohondrijsko okvaro z razvojem celične apoptoze (14). Dodatno aminoglikozidi, zlasti gentamicin, vplivajo na slabo prekrvljenost ledvic, kar potencira nefrotoksičnost zdravila (15). Tubulna okvara je povezana tudi z uporabo vankomicina, pri katerem je mehanizem delovanja manj jasen (16). Citotoksičnost kemoterapevtikov se razvije zaradi številnih mehanizmov, ki vključujejo dodatna premreževanja (*angl.* crosslinking) verig DNK, nastajanje reaktivnih kisikovih radikalov, vazokonstrikcijo z ishemijo in aktivacijo vnetnih poti s sintezo številnih citokinov (TNF- α , interleukin-6, IFN- γ ipd.) (17,18). Najpogosteje izpostavljen nefrotoksični kemoterapevtik je cisplatin, pri katerem AKI nastopi približno 5–7 dni po zdravljenju. Ob ustreznem zdravljenju se razreši v nekaj tednih, a pogosto vodi v napredujočo kronično ledvično bolezen s tubulointersticijsko fibrozo (19).

Druga oblika okvare ledvic je akutni intersticijski nefritis, imunsko-posredovana oblika ledvične okvare, za katero je značilna prisotnost imunskih celic v tubulointersticiju (20). Akutni intersticijski nefritis z AKI povzroča več kot 120 zdravil, med njimi številni antibiotiki (betalaktamski antibiotiki, rifampicin, fluorokinoloni), nesteroidni antirevmatiki in inhibitorji protonske črpalke (20). Antibiotiki navadno hitro vodijo v AKI, pogosto hkrati z alergijsko reakcijo, pri kateri z zgodnjima diagnosticiranjem in zdravljenjem omogočimo hitro okrevanje. Nasprotno pa nesteroidni antirevmatiki do AKI pripeljejo kasneje, kar je z diagnostičnega vidika večji izziv in pogosto vodi v kasnejše diagnosticiranje s trajno okvaro ledvic v obliki tubulointersticijskega vnetja in fibroze (20,21).

Tretja oblika ledvične okvare je z zdravili povzročena tvorba kristalov, ki je sicer manj pogosta od tubulne okvare in tubulointersticijskega vnetja (1). Takšno obliko okvare med pogosteje uporabljenimi zdravili povzročajo metotreksat, sulfametoksazol, aciklovir, ciprofloksacin in amoksicilin (1). Pogosto so bolniki brezsimptomni, ugotavljamo le povišano raven serumskega kreatinina (22). Tvorba kristalov je posledica združevanja molekul zdravil v simetrične in fiksne tridimenzionalne strukture, ki lahko tvorijo kristale. V ledvicah se namreč koncentrirajo molekule zdravila in se ob prenasičenosti združujejo v tridimenzionalne strukture. Slednje se kopičijo v celicah in tkivih ter poškodujejo celične membrane (22,23).



Slika 1: Mehanizmi ledvične okvare s pogostejšimi zdravili, ki okvaro povzročajo.

Legenda: NSAID – nesteroidni antirevmatiki, COX – encim ciklooksigenaza, ACE – angiotenzin pretvarjajoči encim.

Mehanizme z zdravili povzročene nefrotoksičnosti prikazujemo na Sliki 1, vključno z najpogostejšimi zdravili, ki povzročajo toksičnost v določenem delu nefrona (povzeto po Tjon et al. (24)).

Naša deklica je zaužila tablete, prisotne v njenem okolju, tj. diklofenak, metformin in ramipril, ki pomembno vplivajo na delovanje številnih organskih sistemov.

Diklofenak je nesteroidno protivnetno zdravilo (*angl.* non-steroid antiinflammatory drug, NSAID), ki ga široko uporabljajo zaradi njegovih protibolečinskih, protivnetnih in antipiretičnih lastnosti. Pri večini bolnikov, ki naenkrat zaužijejo čezmerno količino zdravila, ne nastopijo simptomi ali se razvijejo zgolj manjše samoomejujoče prebavne težave. Pri bolnikih z akutnim prevelikim zaužitjem NSAID pa so poročali o resnih kliničnih posledicah, ki vključujejo epileptične napade, presnovno acidozo, koma in akutno odpoved ledvic (25). Mehanizem toksičnosti temelji na prekomerni inhibiciji encima ciklooksigenaza 1 (COX1) in posledičnem zmanjšanju sinteze prostaglandinov. Najpogostejši neželeni učinki so tako prisotni v prebavilih (zmanjšana sinteza mukozne plasti želodca in bikarbonata, zmanjšana prekrvlenost želodca,

neposredna citotoksičnost želodčne sluznice), osrednjem živčnem sistemu (zmedenost, omotica, nistagmus, meglen vid, dvojni vid, glavobol, šumenje v ušesih) in v ledvicah (kjer so prostaglandini ključni za vzdrževanje normalnega pretoka) (24). V večini primerov se okvara ledvic odzove na podporno zdravljenje s hidracijo in je popravljiva, le redko je potrebno nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi (26). Zelo redko NSAID povzročijo okvaro jeter, ki je posledica idiosinkratske reakcije v obliki fulminantnega hepatitisa in holestaze (27). Inhibicija COX1 vpliva tudi na agregacijo trombocitov, kar je pri bolnikih s povečanim tveganjem za krvavitev (navadno zaradi rednega antikoagulantnega ali antiagregacijskega zdravljenja) dodaten dejavnik tveganja za krvavitev, ki se ob akutni zastrupitvi z NSAID le redko izkaže kot pomemben (25).

Ramipril je vrsta zaviralca angiotenzin pretvarjajočega encima (*angl.* angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) in sodi v široko skupino antihipertenzivnih zdravil, ki jih uporabljamo tudi pri otrocih – ne le kot antihipertenziv, ampak tudi kot renoprotektivno sredstvo. Pri mladostnikih je zastrupitev z ACEI v samomorilne namene redka; pogosteje poročajo o nenamernem zaužitju tablet pri

mlajših otrocih. Tudi pri slednjih so večinoma opažali, da ob enkratnem zaužitju večje količine zdravila navadno nimajo nikakršnih simptomov ali so zelo blagi (28,29). Kljub temu lahko ACEI vodijo v hipotenzijo s slabo prekrvljenostjo ledvic, zlasti v sinergiji z zdravili, ki prav tako povzročajo znižanje krvnega tlaka, ali ob drugih hipovolemičnih stanjih (30). Renin-angiotenzinski sistem (RAS) igra ključno vlogo z glavnim hormonom angiotenzinom II, ki pomembno vpliva na glomerulno filtracijo z uravnavanjem tonusa ledvičnih aferentnih in eferentnih arteriol kot tudi glomerulnih mezangijskih celic (31). Redko lahko inhibicija sistema RAS vodi tudi v hipotenzijo in ishemično AKI (31).

Metformin je peroralni antidiabetik za zniževanje sladkorja v krvi pri starostnikih. Resni neželeni učinki po izpostavitvi niso pogosti, a zaužitje večjih količin lahko pripelje do hude laktatne acidoze s potrebo po dializi in do hipotenzije (32,33). Metformin neposredno vpliva na povečano sintezo laktata in zmanjšano presnovo laktata v jetrih (33). Opisov pričakovanega neželenega učinka – hipoglikemije, ni veliko, a je bil pri naši bolnici kljub parenteralni hidraciji z glukozo izrazito prisoten. Zanimiv je podatek, da prisotnost hiperglikemije pri zastrupitvi z metforminom napoveduje slabši izid zdravljenja in da je z napredovalo laktatno acidozo, hipotenzijo in motnjami zavesti povezana tudi s slabšim izidom zdravljenja (32,33). Pri otrocih moramo posebno pozornost nameniti razvoju acidoze zaradi hitrejšega poteka ob nižjih celičnih energijskih rezervah (34). Ob hudi laktatni acidozi so pri najstnici s poskusom samomora z metforminom že opisali ledvično odpoved s potrebo po nadomestnem ledvičnem zdravljenju (35). Mehanizem akutne ledvične okvare je ob zastrupitvi z metforminom manj jasen, izsledki raziskav pa kažejo, da je povezan s stopnjo laktatne acidoze, povezane z vplivom metformina na sintezo in presnovo laktata, najverjetneje zaradi zavore mitohondrijske dihalne verige (36).

V našem primeru so k AKI najverjetneje prispevala vsa zaužita zdravila, v največji meri diklofenak, v manjši meri ramipril in metformin. Ključni patofiziološki mehanizem ledvične okvare je bila zmanjšana prekrvljenost ledvic zaradi diklofenaka (in zmanjšane tvorbe prostaglandinov, ki so pomembni pri vzdrževanju normalnega ledvičnega pretoka), nič manj pomemben pa ni bil sinergistični učinek ramiprila (ki je povzročil blago hipotenzijo in dodatno vplival na slabšo prekrvljenost ledvic). Hkrati je deklica zaužila metformin, pri katerem obstaja nevarnost, da bi bili zaradi razvoja laktatne acidoze potrebni nadaljnji ukrepi, v najhujšem primeru nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi. Na to možnost smo bili pozorni tudi z vidika izločanja metformina skozi ledvice v luči AKI,

saj bi ob zmanjšanem ledvičnem delovanju zaradi prvih dveh učinkovin lahko prišlo do kopičenja metformina in nadaljnjega potenciranja laktatne acidoze. Za vsa tri navedena zdravila antidotov ni. Zdravljenje je podporno in usmerjeno v obvladovanje simptomov. Na tem mestu bi poudarili pomen preprečevanja zastrupitve z zdravili s pravočasno obravnavo mladostnikov s povečanim tveganjem za samomor ter z omejitvijo dostopa do zdravil, ki povzročajo hudo ledvično okvaro. Svetujemo tudi dolgoročno spremljanje bolnikov po zastrupitvi z zdravili in AKI, zlasti z vidika objavljene raziskave, v kateri so pri kar 70 % otrok z AKI, povzročeni z nefrotoksičnimi zdravili, po šestih mesecih od odpusta dokazali rezidualno okvaro ledvične funkcije (zmanjšana glomerulna funkcija, proteinurija, povišan krvni tlak) (37).

ZAKLJUČEK

Zastrupitev z zdravili je pomemben vzrok akutne ledvične odpovedi pri otrocih in mladostnikih, saj je poskus samomora z zdravili med pogostejšimi samomorilnimi metodami. Pomembno je, da mladostnikom s povečanim tveganjem za zastrupitev zaradi samomorilnih namenov omejimo dostop do zdravil in poskrbimo za nujno obravnavo duševnega stanja. Pri akutni zastrupitvi zdravljenje v večini obsega zdravljenje simptomov AKI ter nato še podporno zdravljenje akutne ledvične odpovedi in pridruženih zapletov. Nadomestno zdravljenje akutne ledvične odpovedi je potrebno le v redkih primerih.

LITERATURA

1. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17: 1220–33.
2. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 253–63.
3. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr.* 2013; 162: 1153–9.
4. Kennebeck S, Bonin L, Brent D, Solomon D. Suicidal behavior in children and adolescents: epidemiology and risk factors. *UpToDate*; 2021 [cited 2023 April23], Available from: <https://www.medlib.ir/uptodate/show/1229>.
5. Gregorič Kumperščak H. Samomori in samomorilno vedenje pri mladostnikih. *Med Razg.* 2012; 51: 81–8.
6. Meehan PJ, Lamb JA, Saltzman LE, O'Carroll PW. Attempted suicide among young adults: progress toward a meaningful estimate of prevalence. *Am J Psychiatry.* 1992; 149: 41–4.
7. Spirito A, Overholser J. The suicidal child: assessment and management of adolescents after a suicide attempt. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2003; 12: 649–65.
8. Nock MK, Green JG, Hwang I, McLaughlin KA, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70: 300–10.

9. Tishler CL, Reiss NS, Rhodes AR. Suicidal behavior in children younger than twelve: a diagnostic challenge for emergency department personnel. *Acad Emerg Med.* 2007; 14: 810–8.
10. Keeshin BR, Gray D, Zhang C, Presson AP, Coon H. Youth suicide deaths: investigation of clinical predictors in a statewide sample. *Suicide Life Threat Behav.* 2018; 48: 601–12.
11. Sheridan DC, Hendrickson RG, Lin AL, Fu R, Horowitz BZ. Adolescent suicidal ingestion: national trends over a decade. *J Adolesc Health.* 2017; 60: 191–5.
12. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 33: 191–8.
13. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 7: 457–68.
14. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011; 79: 33–45.
15. Klotman PE, Yarger WE. Reduction of renal blood flow and proximal bicarbonate reabsorption in rats by gentamicin. *Kidney Int.* 1983; 24: 638–43.
16. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102: 459–69.
17. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol.* 2018; 31: 15–25.
18. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest.* 2002; 110: 835–42.
19. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1173–9.
20. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 461–70.
21. Bhaumik SK, Kher V, Arora P, Rai PK, Singhal M, Gupta A, et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail.* 1996; 18: 97–104.
22. Herlitz LC, D'Agati VD, Markowitz GS. Crystalline nephropathies. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136: 713–20.
23. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 292953.
24. Tjon J, Teoh CW. Medication-induced nephrotoxicity in children. *Curr Pediatr Rep.* 2020; 8: 122–33.
25. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emerg Med.* 2011; 3: 39–48.
26. Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, Spoerke DG, McBride PV. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. *Drug Saf.* 1990; 5: 252–74.
27. Boelsterli UA, Zimmerman HJ, Kretz-Rommel A. Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: molecular mechanisms and pathology. *Crit Rev Toxicol.* 1995; 25: 207–35.
28. Balit CR, Gilmore SP, Isbister GK. Unintentional paediatric ingestions of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43: 686–8.
29. Hetterich N, Lauterbach E, Stürer A, Weilemann LS, Lauterbach M. Toxicity of antihypertensives in unintentional poisoning of young children. *J Emerg Med.* 2014; 47: 155–62.
30. Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Captopril overdose resulting in hypotension. *JAMA.* 1988; 259: 3302–5.
31. Burnier M. Blockade of the renin-angiotensin system and the risk of acute kidney injury. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016; 18: 512–3.
32. Spiller HA, Quadrani DA. Toxic effects from metformin exposure. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 776–80.
33. Chiew AL, Wright DFB, Dobos NM, McArdle K, Mostafa AA, Newth A, et al. 'Massive' metformin overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84: 2923–7.
34. Dascalu DA, Petran M, Stanca S, Ulmenau A, Enache CD, Ulmenau CE, et al. Epidemiology and treatment in metformin poisoning in children and adolescents: a five-year study in a Paediatric Poison Centre. *E-Health and Bioengineering Conference (EHB).* Iasi, Romania: IEEE; 2019. p. 1–4.
35. Yontem A, Aslan N, Horoz OO, Beyazit AK, Melek E, Yildizdas D. Metformin intoxication with severe renal damage: an adolescent case report. *J Pediatr Intensive Care.* 2019; 8: 255–8.
36. Connelly PJ, Loneragan M, Soto-Pedre E, Donnelly L, Zhou K, Pearson ER. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: a GoDarts study. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 1579–86.
37. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr.* 2014; 165: 522–7.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo

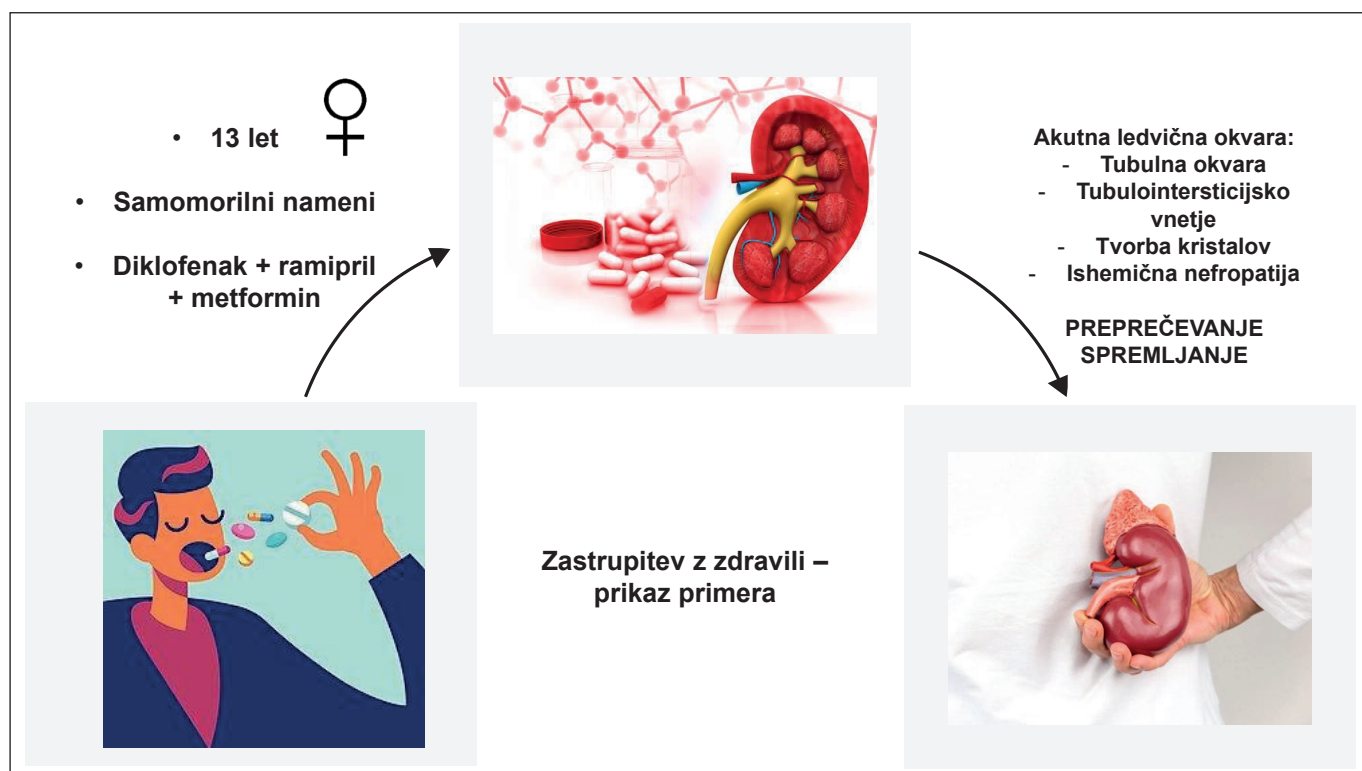
Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mirjammocnik91@gmail.com

SLIKOVNI IZVLEČEK



AKUTNA LEDVIČNA OKVARA PRI MLADOSTNICI - PRIKAZ PRIMERA

AN ADOLESCENT WITH ACUTE KIDNEY INJURY - A CASE REPORT

Tadej Petek^{1,2}, Martina Filipič¹, Nataša Marčun Varda^{1,2}

¹Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

V prispevku opisujemo primer 16-letne deklice, pri kateri so v sklopu obravnave akutnega apendicitisa prepoznali povišane vrednosti dušičnih retentov. V urinskem izvidu je bila prisotna blaga proteinurija, v ostalem pa je bil urinski izvid brez posebnosti. Vrednosti vnetnih kazalnikov so bile blago povišane. Po laparoskopski apendektomiji z ugodnim pooperativnim potekom je bila premeščena na otroški oddelek za dodatne preiskave akutne ledvične okvare. Ugotavljali smo zvišane vrednosti dušičnih retentov, cistatina C in jetrnih transaminaz. Toksikološka analiza seruma je bila pozitivna na več nesteroidnih antirevmatikov in na paracetamol. Kislinsko-bazično stanje in vrednosti elektrolitov so bili normalni. Ultrazvočno nismo ugotavljali sprememb sečil. Prehodno smo s sledenjem bilance tekočin ugotavljali poliurično fazo akutne ledvične insuficience. Čeprav vzroka akutne ledvične okvare in povišanja vrednosti jetrnih transaminaz nismo uspeli zanesljivo dokazati, smo stanje pripisali obremenitvi z nesteroidnimi antirevmatiki in paracetamolom. Ob odpustu je bil urinski izvid brez posebnosti, proteinurije nismo več ugotavljali, ledvična in jetrna funkcija pa sta se povrnili v normalno območje.

Ključne besede: *akutna ledvična okvara, hepatopatija, mladostnica, nesteroidni antirevmatiki, paracetamol.*

ABSTRACT

In this article, we describe the case of a 16-year-old adolescent girl in whom elevated blood urea nitrogen was identified as part of the treatment of acute appendicitis. Mild proteinuria was present in the urine dipstick test, while the rest of the urine test was unremarkable. Inflammatory indicators were mildly elevated. After a laparoscopic appendectomy with a favourable postoperative course, she was transferred to the paediatric ward for additional investigations of her acute kidney injury. Increased blood urea nitrogen, cystatin C and an elevated serum liver transaminases were found. Toxicological analysis of the serum was positive for several non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Acid-base status and electrolytes were normal. No changes in the urinary tract were detected by ultrasound. The polyuric phase of acute renal insufficiency was tentatively determined based on fluid balance. Although we were unable to reliably prove the cause of the acute kidney injury and elevation of serum transaminases, we attributed the condition to the intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. At discharge, the urine test was unremarkable, proteinuria was no longer detected, and both renal and hepatic function returned to normal.

Key words: *acute kidney injury, hepatic impairment, adolescent, non-steroidal antiinflammatory drugs, paracetamol.*

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) v otroštvu obsega razpon stanj z okvarjeno ledvično funkcijo, ki sega od blagega porasta vrednosti serumskega kreatinina do popolne ledvične odpovedi z anurijo. Pojavlja se v vseh starostnih obdobjih otroštva in mladostništva in predstavlja približno 2–5 % sprejemov na otroške oddelke bolnišnic. Večinoma gre za prehodno prizadetost ledvic ob dehidriranosti, ki se po zgodnjem tekočinskem zdravljenju povrne v normalno območje (1). V klinični rabi je klasifikacija mednarodnega združenja KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes), ki je s konsenzom sprejelo merila za razvrstitev ALO v tri stopnje na podlagi povečanja vrednosti serumskega kreatinina in glede na sposobnost ledvic, da izločajo urin (2).

Patofiziološko razdelimo vzroke ALO v prerrenalne, (intrinzične) renalne in postrenalne. Skupino renalnih vzrokov dalje delimo na parenhimske bolezni zaradi okvare žilja ali glomerulov in na akutno tubulno nekrozo (ATN), ki nastane ob hudi ali dolgotrajni hipoksično-ishemični prizadetosti ledvic ali uporabi nefrotoksičnih agensov in je pomemben vzrok ALO kritično bolnih otrok (1). Diagnoza ATN temelji na izključitvi ledvične parenhimske bolezni ter prerrenalnih ali postrenalnih vzrokov ALO (3).

PRIKAZ PRIMERA

Šestnajst let staro dekle so zaradi povišanih vrednosti serumskega kreatinina premestili v Enoto za pediatrično nefrologijo Klinike za pediatrijo z Oddelka za otroško kirurgijo. V družinski anamnezi je izstopala kronična ledvična bolezen babice po očetovi strani. Rojena je bila ob roku z nizko porodno težo za ocenjeno gestacijsko starost. Po rojstvu so ugotavljali hemangiom na glavi, zato sta jo pregledala nevrolog in kirurg, ki se je odločil za kirurško odstranitev spremembe. Zaradi ponavljajočih se vnetij srednjega ušesa in nebnic je bila operirana na žrelnici in mandljih. Imela pa je tudi levostransko hernioplastiko ingvinalne kile.

V začetku januarja 2023 je akutno zbolela z bolečino v žlički in slabostjo. Dva dni kasneje je dvakrat bruhala želodčno vsebino. Na blatu ni opazala posebnosti, bila je brez povišane telesne temperature in brez dizuričnih težav, urin ni bil vidno spremenjen. Tretji dan težav je bila sprejeta na Oddelek za otroško kirurgijo zaradi suma na akutni apendicitis. Ledveni poklep je bil neboleč. Vrednosti vnetnih kazalnikov so bile blago povišane (levkociti $12 \times 10^9/l$, C-reaktivni protein 16 mg/l), prisotna je bila blaga proteinurija (testni listič 1+). Izstopala je pomembno

povišana vrednost serumskega kreatinina ($192 \mu\text{mol/l}$) z relativno nizko specifično težo urina (1.006), vrednost pH urina pa je znašala 7,5.

Na podlagi izvida ultrazvočne preiskave (UZ) trebuha smo postavili sum na vnetje konice slepiča z začetnimi strukturnimi spremembami okolnega maščevja. Ledvici sta bili normalne lege in velikosti, primerne parenhimske debeline in strukture ter brez zastoja v votlem sistemu. V desnem jajčniku, nekoliko večjem od levega, je bila vidna hiperehogena sprememba. Ginekološka ultrazvočna preiskava je potrdila manjšo cisto desnega jajčnika in ga opredelila kot rumeno telesce ali vodilni folikel.

Otroški kirurgi so v splošni anesteziji opravili laparoskopsko apendektomijo. Pooperativni potek je bil brez posebnosti. Prejemala je zdravljenje z analgetiki, nadomeščanje tekočin s 1500 ml mešanice 5 % glukoze in fiziološke raztopine v razmerju 2:1, postopno pa so uvedli hranjenje na usta. Histološka preiskava odvzetega tkiva je potrdila blag žariščni akutni apendicitis s hiperemično serozo. Ob kontrolnem odvzemu biokemijskih kazalnikov je povišana vrednost serumskega kreatinina vztrajala, zato je bila premeščena v pediatrično nefrološko oskrbo.

V razširjeni anamnezi je zanikala zaužitje zdravil od začetka akutnih težav, rednega zdravljenja pa ni prejemala. Ob bolečini ali povišani telesni temperaturi je vzela tableto paracetamola ali ibuprofena, a največ deset tablet letno, ob menstrualnih krčih pa tableto Spasmex. Posebnih beljakovinskih dodatkov ali dodatkov kreatina po njenih navedbah ni prejemala. Redno je trenirala karate. Dnevno je zaužila en liter tekočin, kar je bil razmeroma nizek vnos, posebne žeje pa ni čutila. Mikcije je imela redne. Ob telesnem pregledu sta bili vidni minimalna otekline desnega narta in kirurška rana po laparoskopski apendektomiji, drugih sprememb pa nismo ugotavljali.

V kontrolnem odvzemu biokemijskih kazalnikov smo prepoznali vztrajno zvišane vrednosti kreatinina ($203 \mu\text{mol/l}$; norm. do $74 \mu\text{mol/l}$), zvišane vrednosti cistatina C ($1,27 \text{ mmol/l}$; norm. do $1,11 \text{ mmol/l}$), okrnjen očistek kreatinina (49 ml/h/1,73 m^2 ; norm. $80\text{--}120 \text{ ml/h/1,73 m}^2$), normalno vrednost sečnine ($5,9 \text{ mmol/l}$; norm. do $7,5 \text{ mmol/l}$) ter dodatno še zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze – AST ($6,38 \mu\text{kat/l}$; norm. do $0,62 \mu\text{kat/l}$) in alanin aminotransferaze – ALT ($8,13 \mu\text{kat/l}$; norm. do $0,52 \mu\text{kat/l}$) in v manjši meri gama glutamil transferaze γGT ($3,61 \mu\text{kat/l}$; norm. do $0,70 \mu\text{kat/l}$), česar pred tem ni bilo. Vrednosti vnetnih parametrov so ostale nizke. Bila je normocitemična, sedimentacija eritrocitov pa je bila po kirurškem posegu blago povišana (28 mm/h) z normalno vrednostjo feritina. Elektrolitsko je bila urejena.

Beležili smo normalne vrednosti koagulacije krvi, kislinsko-bazičnega ravnovesja, lipidograma, proteinograma, označevalcev kostne premene (intaktni paratiroidni hormon in vitamin D), frakcij komplementa C3 in komplementa C4, imunološkega panela antinevtrofilnih protiteles (ANA), protiteles proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (ANCA) in protiteles proti dvovijačni DNK (anti-dsDNK). Toksikološka kromatografska analiza vzorca seruma zaradi iskanja nefrotoksičnih snovi je bila pozitivna na naproksen, ibuprofen, metamizol in paracetamol.

V zbirku 24-urnega urina, kjer je v poliurični fazi ALO izločila 6100 ml urina, sta bili prisotni zmerna albuminurija (151 mg albumina/g kreatinina) in blaga proteinurija (400 mg/dan). UZ preiskava sečil in Dopplerska analiza pretokov ledvičnega žilja nista pokazali odstopanj. Pretoki v jetrnem žilju in vejah portalne vene so bili normalni, beležili pa smo nekoliko povišane vrednosti elastičnega modula jeter.

Na oddelku smo dekletu parenteralno hidrirali ter beležili dnevno ravnovesje vnesenih in izločenih tekočin, zlasti ob poliuriji. Spremljali smo vrednosti krvnega tlaka, serumske ravni elektrolitov in vrednosti ledvičnih retentov, ki so se v dneh po sprejemu začele zmanjševati. Tudi vrednosti jetrnih testov so se postopno zniževale. Redno so jo spremljali otroški kirurgi, saj je prišlo do lokalne okužbe laparoskopske rane s povzročiteljem *Bacillus sp.*, ki smo jo zdravili konzervativno s spiranjem in uporabo srebrovih oblog. Po dveh tednih smo jo z navodili odpustili v domačo oskrbo, akutno ledvično okvaro pa povezali z uporabo nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) ob slabšem tekočinskem vnosu. Drugih vzrokov, med njimi uživanja kreatinskih pripravkov, nismo mogli popolnoma izključiti, zlasti glede na njeno redno športno dejavnost.

RAZPRAVLJANJE

ALO je pomemben vzrok obolevnosti hospitaliziranih otrok, zlasti v enotah intenzivne nege. Pri hospitaliziranih otrocih je ALO povezana z zvišano smrtnostjo, dolgotrajnejšo hospitalizacijo, trajno izgubo ledvične funkcije in tveganjem kronične ledvične bolezni. V ameriški retrospektivni raziskavi elektronskih kartotek velikega števila otrok (skoraj 15.000), sprejetih v neintenzivne enote terciarnega kliničnega centra, so pojavnost (incidenca) ALO ocenili na vsaj 5 %. Otroci z ALO so bili v povprečju mlajši in so imeli nižji percentil telesne teže glede na starost ter bili hospitalizirani daljši čas. Pri tem moramo omeniti, da je v raziskavi zgolj 17 % (n = 722) vseh hospitaliziranih otrok imelo določeno vrednost serumskega kreatinina ob dveh ali več priložnostih in so bili s tem primerni za vključitev, zato je delež ALO verjetno podcenjen (4).

Pomemben etiološki dejavnik razvoja ALO so nefrotoksična zdravila in nekatera kontrastna sredstva. Med zdravila, ki lahko povzročajo akutno tubulno nekrozo (skupina intrinzične renalne ALO), uvrščamo npr. aminoglikozide, aciklovir, nekatere kemoterapevtike (cisplatin, ifosfamid) in amfotericin B, z nastankom intersticijskega nefritisa pa povezujemo predvsem nesteroidne antirevmatike (NSAID) (njihov čezmerni vnos lahko spremlja pomembna proteinurija), betalaktamske antibiotike, sulfonamide in inhibitorje protonске črpalke (3). Pri kritično bolnih otrocih se je v študiji primerov in kontrol na vzorcu sto parov pokazalo pomembno višje tveganje ALO ob uporabi glukokortikoidov, betalaktamskih antibiotikov, opioidov in NSAID (5). Na populaciji hospitaliziranih otrok so v nedavni metaanalizi dokazali približno 1,6-krat razmerje obolevnosti ALO ob uporabi NSAID (6). Pri športnikih moramo misliti tudi na uživanje kreatinskih pripravkov (7).

Klinična slika zgodnje ledvične okvare je oligurija, ki je opredeljena kot izločanje urina < 0,5 ml/kg/h za vsaj 6 ur. Najpogosteje je intrinzična, lahko pa je znak obstruktivne ledvične bolezni. Pomembno je vrednotiti izločanje urina v skladu z najdbami ob telesnem pregledu, vnosom tekočin in kliničnim stanjem. Oligurija je tako fiziološka ob odtegnitvi tekočin, medtem ko navidezno »normalno« izločanje urina pri hipovolemičnem bolniku lahko opozarja na ATN. Ta se prične z oligurično fazo v trajanju do nekaj dni ali celo tednov, ki se nato preobrne v poliurično fazo izostenurije in natriureze, čemur sledi faza okrevanja. V akutni fazi ALO lahko opazimo bledico, slabost in bruhanje, pospanost, sistemske in pljučne edeme ter sistemsko hipertenzijo (3). Pri naši bolnici smo ugotavljali poliurijo, drugih simptomov ali znakov pa ni izkazovala.

Od laboratorijskih preiskav za opredelitev stopnje ALO služi določitev vrednosti serumske sečnine (mmol/l) in kreatinina (μmol/l) ter njunega razmerja (sečnina/kreatinin), pri čemer moramo paziti na mersko enoto kreatinina in jo ustrezno pretvoriti v mmol (s-sečnina [mmol]/s-kreatinin [mmol]). Razmerje > 100 kaže na prerrenalno okvaro, saj pride do reabsorpcije sečnine, < 40 pa v prid intrinzični renalni okvari, pri kateri ledvični tubuli niso sposobni reabsorbirati sečnine. Razmerje 40–100 je normalno, prisotno pa tudi pri postrenalnih vzrokih ALO (8).

Za razlikovanje med renalno pogojeno oligurijo je v pomoč izračun deleža izločenega natrija v urinu (*angl.* fractional excretion of sodium, FE_{Na}), ki odraža razmerje med glomerulno filtracijo natrija in celotno glomerulno filtracijo. Izračunamo ga po enačbi: $FE_{Na} = 100 \times (\text{natrij (urin)} \times \text{natrij (serum)}) / (\text{kreatinin (serum)} \times \text{kreatinin (urin)})$ (pogledati v tekst članka).

Tabela 1: Preiskave za razlikovanje prerrenalne, renalne in postrenalne akutne ledvične okvare in vrednosti pri naši bolnici.

Preiskava	Prerrenalna ALO	Renalna ALO/ ATN	Normalno/ postrenalna ALO	Opisana bolnica
s-sečnina [mmol/l]/ s-kreatinin [mmol/l]	> 100:1	< 40:1	40:1 do 100:1	30
u-natrij [mEq/l]	< 20	> 40	20–40	57
u-osmolalnost [mOsm/kg]	> 500	> 350	350–500	/
u-specifična teža	> 1.020	< 1.010	1.010–1.020	1.004
FE _{Na}	< 1 %	> 3 %	1–3 %	3,9 %
sediment	normalen/ hialini cilindri	granulirani cilindri, tubulne epitelne celice	brez sprememb	brez sprememb

Legenda: ALO – akutna ledvična okvara; ATN – akutna tubulna nekroza; s – serumska vrednost; u – urinska vrednost; FE_{Na} – frakcijsko izločanje natrija v urinu. Povzeto po (3,8).

Vrednost FE_{Na} < 1 % je značilna za prerrenalno okvaro, vrednost 3 % in več pa za renalno okvaro. Izmed rutinsko dostopnih laboratorijskih preiskav določimo še specifično težo urina, ki je zvišana pri prerrenalni okvari in znižana pri renalni okvari (3). V Tabeli 1 povzemamo rutinsko dostopne preiskave za razlikovanje med prerrenalno, renalno in postrenalno ALO ter vrednosti pri naši bolnici.

Med novejša biomarkerja ALO, ki vstopata v klinično rabo, prištevamo serumski cistatin C in urinski, z nevtrifilno gelatinazo povezan lipokalin (*angl.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL). V metaanalizi več kot 13.000 bolnikov sta se izkazala kot zelo dobra s površino pod krivuljo (*angl.* receiver operator characteristic, ROC) več kot 0,80 (9). Uporabnost določanja cistatina C kot zgodnjega biološkega kazalnika ALO pri otrocih so potrdili v nedavni metaanalizi s pomembnim porastom serumskih vrednosti že v prvih 24 urah po okvari (10).

Pri naši bolnici smo v laboratorijskih preiskavah ugotavljali znižano razmerje med sečnino in kreatininom, prisotna pa je bila zvišana natriureza ob znižani specifični teži urina. Vrednost FE_{Na} je znašala skoraj 4 % GFR, v urinskem sedimentu pa ni bilo posebnosti. Te preiskave so ob zvišanih vrednostih serumskega kreatinina in cistatina C potrdile ALO renalnega izvora. Ker smo z razširjenim naborom preiskav izključili intrinzično bolezen ledvic, smo akutno ledvično okvaro zmerne stopnje povezali z uporabo NSAID, s čimer smo pojasnili tudi blago proteinurijo.

Z zgodnjim zdravljenjem ALO želimo čim prej povrniti ledvično funkcijo in preprečevati zaplete, kot so hiperkalemija in hipokalcemija, hiponatremija, metabolna acidoza in hipertenzija. Nekoliko kasneje opazujemo anemijo ali razvoj encefalopatije, ki jo moramo hitro prepoznati. Kritičnega pomena je opredelitev bolnikovega

volumskega stanja. V odsotnosti preobremenitve s tekočinami ali srčnega popuščenja svetujemo bolus fiziološke raztopine 10–20 ml/kg telesne teže v pol ure, kar lahko ponavljamo do zapolnitve znotrajžilnega volumna. Hipovolemični bolniki običajno vzpostavijo diurezo v dveh urah po prejetju tekočin, sicer pa posumimo na intrinzično ali postrenalno ALO (1). Nekateri avtorji se – zlasti v okoljih intenzivnih oddelkov – odmikajo od uporabe fiziološke raztopine pri kritično bolnih otrocih in prehajajo k uporabi uravnoteženih raztopin, ki sodeč po metaanalizi nekoliko bolje popravijo vrednost pH krvi in vrednosti bikarbonata v prvih 4–12 urah (11).

V situaciji, ko smo zadostno zapolnili znotrajžilni prostor in se diureze še ne vzpostavijo, razmislimo o uvedbi diuretika (npr. furosemid 2–4 mg/kg ali bumetanid 0,1 mg/kg). Nekateri kliniki uporabijo tudi dopamin v odmerku 2–3 µg/kg/min za izboljšanje pretokov skozi ledvično kortikalno žilje, čeprav kontroliranih raziskav v podporo ni. Smernice KDIGO iz leta 2012 celo aktivno odsvetujejo uporabo dopamina za preprečevanje ali zdravljenje ALO (2). Če po uvedbi diuretika ni ustreznega odgovora, svetujemo ukinitev in omejitev vnosa tekočin. Bolnikom z normalnim znotrajžilnim volumnom omejimo vnos na 400 ml/m²/dan plus volumen izločenih tekočin, upoštevajoč diureze in zunajledvične izgube (npr. krvavitve, izgube skozi prebavila ali kožo, izgube v tretji prostor) (1). Bolnico v našem prispevku smo intravensko hidrirali do zapolnitve znotrajžilnega volumna in nadomeščali tekočine glede na izgube. Zdravljenja z diuretiki ni potrebovala, izogibali smo se uporabi nefrotoksičnih zdravil.

Na napoved ALO pri otrocih zelo vpliva osnovna etiologija stanja. Kritično bolni otroci z večorgansko odpovedjo in ALO imajo pomembno slabo napoved kot tisti s hemolitičnim uremičnim sindromom, hitro napredujočim

glomerulonefritisom ali akutnim intersticijskim nefritisom. Po nefrotoksični okvari ali hipoksično-ishemični prizadetosti so obeti za dolgoročno ledvično delovanje dobri, čeprav v raziskavah opisujejo večjo verjetnost kronične ledvične bolezni v odraslosti (12,13).

Na podlagi podatkov metaanalize imajo otroci, ki so jih povprečno sledili 6,5 leta, po epizodi ALO kumulativno stopnjo pojavnosti proteinurije 3,1 %, hipertenzije 1,4 %, okrnjene ledvične funkcije s stopnjo glomerulne filtracije < 90 ml/min/1,73 m² 6,3 % in končne ledvične odpovedi 0,9 %, kar je več kot v splošni populaciji (14). Odrasli bolniki z ALO imajo večje tveganje akutnih in kroničnih srčno-žilnih zapletov, vključno z atrijsko fibrilacijo, srčnim popuščanjem, akutnim koronarnim sindromom in srčno-žilnimi dogodki (15). Zato ob poznavanju neposrednih in dolgoročnih tveganj za zdravje otroka po epizodi ALO avtorji priporočajo celovit in multidisciplinarni pristop k obravnavi otrokovih potreb, vključno z edukacijo otrokove družine za ohranjanje ledvičnega zdravja (16).

ZAKLJUČEK

V prispevku smo opisali primer bolnice, pri kateri smo v okviru obravnave akutnega apendicitisa prepoznali akutno ledvično okvaro zmerne stopnje in kasneje še jetrno okvaro. Na oddelku smo opravili razširjen nabor diagnostičnih preiskav, terapevtsko pa smo vodili zlasti tekočinsko ravnovesje in se izogibali uporabi nefrotoksičnih sredstev, po čemer sta se ledvična in jetrna funkcija vrnila v normalno območje, proteinurija pa je izzvenela. Kot vzrok ledvične in jetrne prizadetosti smo po izključitvi drugih intrinzičnih ledvičnih in jetrnih bolezni opredelili uporabo NSAID in paracetamola ob hkratnem slabšem tekočinskem vnosu in kirurški bolezni. Po epizodi ALO dekletu redno sledimo v nefrološki ambulanti z navodili za povišan tekočinski vnos. Ledvična funkcija se je v dveh tednih po ALO povrnila v normalno območje.

LITERATURA

1. Devarajan P. Acute kidney injury. In: Kliegman RM, Stanton B, Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE, eds. Nelson textbook of pediatrics, 21st edition. Philadelphia: Elsevier, 2020. p. 2769–74.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 2: 1–138.
3. Gallo PM. Acute kidney injury. In: Kleinman K, McDaniel L, Molloy M, eds. The Harriet Lane handbook, 22nd edition. Philadelphia: Elsevier, 2021. p. 491–6.
4. McGregor TL, Jones DP, Wang L, Danciu I, Bridges BC, Fleming GM, et al. Acute kidney injury incidence in noncritically ill hospitalized children, adolescents, and young adults: a retrospective observational study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67: 384–90.

5. Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, Meier CR. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 145–51.
6. Gong J, Ma L, Li M, Ma L, Chen C, Zhao S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated acute kidney injury in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 31: 117–27.
7. Purg D, Bevc S. Acute kidney injury in a young boxer – the importance of creatine supplementations, case report. *Med Razg.* 2013; 52: 119–25.
8. Nickson C. Urea-creatinine ratio. *Life in the fastlane*; 2023. [cited 2023 May 19]. Available from: <https://litfl.com/urea-creatinine-ratio/>.
9. Meena J, Thomas CC, Kumar J, Mathew G, Bagga A. Biomarkers for prediction of acute kidney injury in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38: 3241–51.
10. Nakhjavan-Shahraki B, Youseffard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, et al. 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.* 2017; 18: 120.
11. Lehr AR, Rached-d'Astous S, Barrowman N, Tsampalieros A, Parker M, McIntyre L, et al. Balanced versus unbalanced fluid in critically ill children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2022; 23: 181–91.
12. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:253–63.
13. Metha RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality and non-recovery of renal function in acute renal failure. *JAMA.* 2002; 228: 2547–53.
14. De Clercq L, Ailliet T, Schaubroeck H, Hoste EAJ. Acute and chronic cardiovascular consequences of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med.* 2022 [Epub ahead of print].
15. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014; 15: 184.
16. Goldstein SL, Akcan-Arikan A, Alobaidi R, Askenazi DJ, Bagshaw SM, Barhight M, et al. Consensus-based recommendations on priority activities to address acute kidney injury in children: a modified Delphi consensus statement. *JAMA Netw Open.* 2022; 5: e2229442.

Avtor za dopisovanje:


Tadej Petek, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor


e-mail: tadej.petek@ukc-mb.si


SLIKOVNI IZVLEČEK




Univerza v Mariboru
Medicinska fakulteta

Akutna ledvična okvara pri mladostnici: prikaz primera
 An adolescent with acute kidney injury: case report
 Tadej PETEK, Martina FILIPIČ, Nataša MARČUN VARDA






16-letno športno dekle



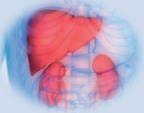
Akutni apendicitis




Akutna ledvična okvara

Laparoskopska apendektomija

Dx

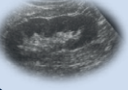


Hepato-renalna okvara




Proteini 1+

Tox. skrining:
-Naprosen
-Ibuprofen
-Metamizol
-Paracetamol




UZ sečil b.p.

Tx




Dnevno ravnovesje tekočin,
poliurična faza ALO




Intravenozno nadomeščanje tekočin


Možni vzroki ledvične okvare



NSAID, paracetamol,
kreatinski pripravki?



Slabost in bruhanje



Dehidracija

**VZGOJNO-IZOBRAŽEVALNI
MATERIALI ZA
BOLNIKE IN STARŠE**



Prehranski nasveti ob akutni ledvični okvari

Informacije za starše in bolnike

Splošna priporočila za prehrano otrok s povečanim tveganjem za akutno ledvično okvaro:

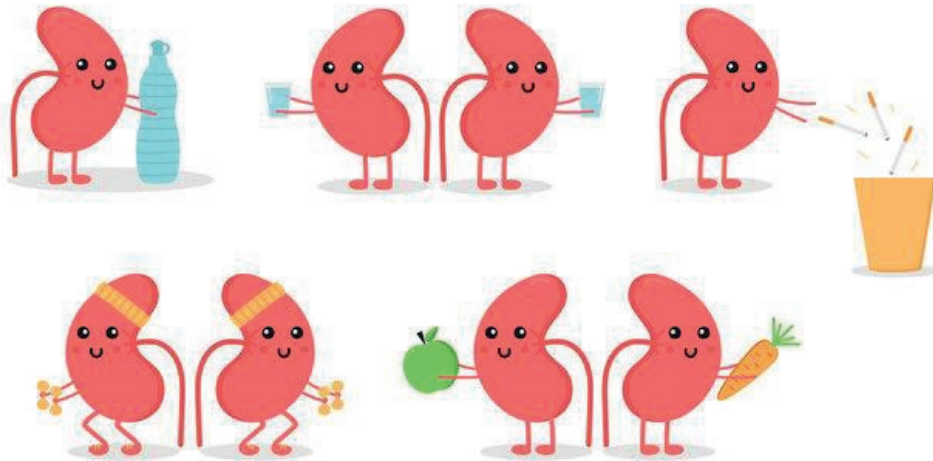
- ❖ ustrezna hidracija
- ❖ zadosten energijski in beljakovinski vnos z vzdrževanjem telesne višine glede na starost in telesne teže glede na višino nad 10. in pod 90. percentilo
- ❖ vnosa beljakovin ne omejujemo
- ❖ ustrezen vnos mikrohranil
- ❖ načela zdrave prehrane



Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

G24.01P0000044_izd1_31.7.2023_mm

Velja od: 1. 8. 2023



Ob akutni ledvični okvari pri otroku se večkrat srečamo s poslabšanjem prehranskega stanja.

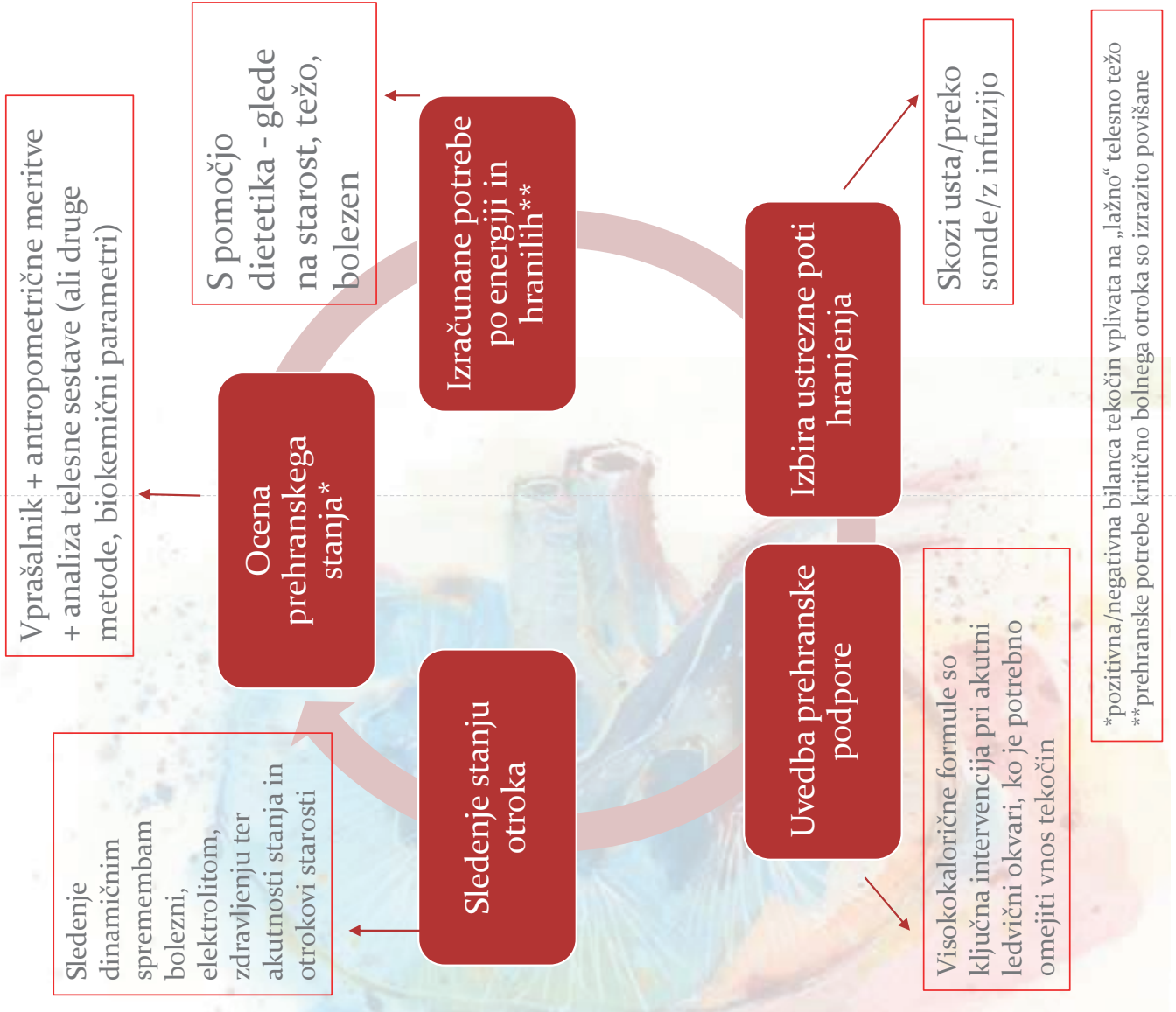


Zato moramo dosledno izvajati prehransko presejanje, oceniti njihovo prehransko stanje ter ustrezno ukrepati.

Prehransko vodenje še ni standardizirano, zato je potrebno otroke z akutno ledvično okvaro natančno spremljati in ustrezno prilagajati prehranske ukrepe.

Cilji prehranskih ukrepov:

- preprečevanje beljakovinsko-energijskih izgub
- ohranjanje puste telesne mase
- izogibanje presnovnim motnjam





Kaj je AKUTNA LEDVIČNA OKVARA in kako jo preprečujemo

Informacije za starše in bolnike

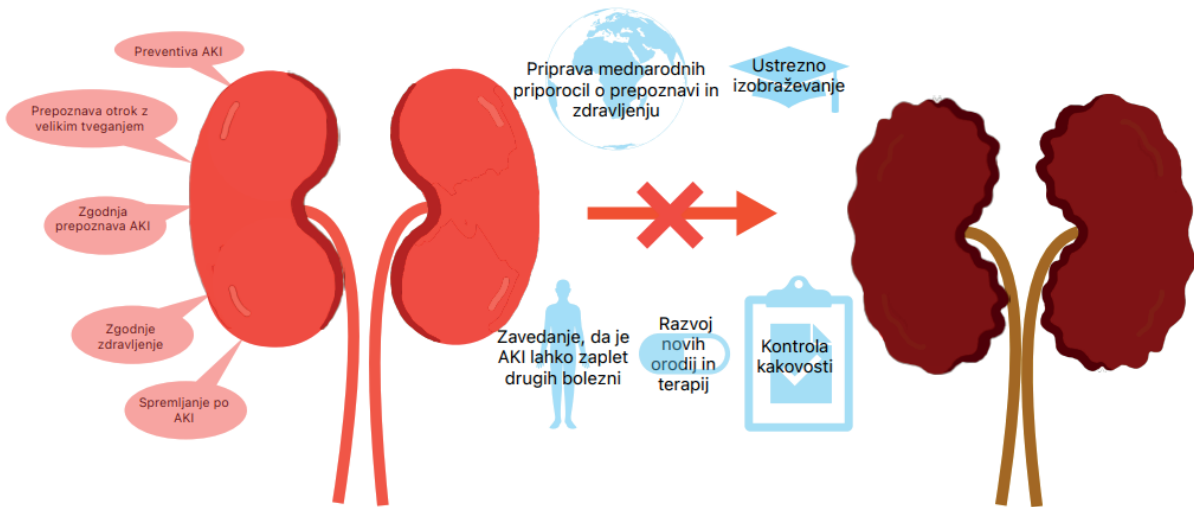
Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

G24.01P0000011_izd1_31.7.2023_mm

Velja od: 1. 8. 2023

Splošna priporočila za preprečevanje ledvične okvare:

- ❖ ustrezna hidracija (še posebej ob vročinskem stanju, trebušni virusi)
- ❖ izogibanje zdravilom, ki povzročajo poškodbo ledvic (najpogosteje zdravila iz skupine nesteroidnih antirevmatikov in nekateri antibiotiki)
- ❖ zdrav življenjski slog, z ustrežno prehrano, zmanjšanim vnosom soli in primerno telesno aktivnostjo (preprečevanje debelosti)
- ❖ za otroke s povečanim tveganjem tudi redno jemanje priporočenih zdravil in spremljanje pri zdravniku



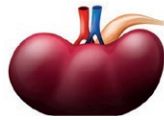
Akutna okvara ledvic pomeni nenadno poslabšanje delovanja ledvic.

Do tega lahko pride zelo hitro, lahko že v nekaj urah ali dneh.

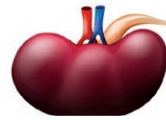
Vzroki:



Predledvični – motena prekrvavitev ledvic (dehidracija ob npr. bruhanju, krvavitvah)



Vzroki, ki okvarijo ledvično tkivo – zdravila in strupi, okužbe, vnetja zaradi motenj v delovanju imunskega sistema



Poledvični – zastoj seča iz ledvic, npr. ob ledvičnem kamnu

Kateri otroci so bolj nagnjeni k akutni okvari ledvic? – otroci s/z:

- aktivno ali v preteklosti zdravljeno onkološko boleznijo, presaditvijo kostnega mozga ali organov
- prirojeno srčno boleznijo
- anamnezo zdravljenja z zunajtelesno membransko oksigenacijo
- predhodno akutno ledvično okvaro
 - cistično fibrozo
 - kronično podhranjenostjo
 - ledvično boleznijo
 - hudo nedonošenostjo
- dnevnim prejemanjem nefrotoksičnih snovi
- kritično bolni otroci

Naloge ledvic: filtriranje odpadnih presnovkov iz krvi z njihovim izločanjem v seču, uravnavanje krvnega tlaka, uravnavanje mineralov in vode

Simptomi: zmanjšana količina izločenega seča, motnje krvnega tlaka, otekline, žeja, motnje mineralov, slabost in bruhanje, hiter srčni utrip, vrtoglavica, bolečina ledveno, zmedenost, nemir, huda utrujenost

Preventivna dejavnost

- ocena ledvičnega zdravja na 1-2 leti
- zgodnja prepoznava akutne ledvične okvare
- prenehanje uporabe zdravil, ki okvarjajo ledvično tkivo
- zagotavljanje ustreznega volumskega statusa
- zagotavljanje ustreznega tlaka
- spremljanje kazalcev ledvične funkcije (kreatinin) in izločanja urina
- izogibanje povišanim koncentracijam sladkorja v krvi
- v primeru povišanih kazalcev akutne okvare ledvic – zgodnje zdravljenje

- Laboratorijski pregled krvi in seča
- Uravnavanje vode, elektrolitov
- Diagnostika vzroka
- Vzročno zdravljenje
- Nadaljnje spremljanje

SREČANJE SO OMOGOČILI

Organizacijski odbor V. pediatrične nefrološke šole v Mariboru se najlepše zahvaljuje za pomoč pri organizaciji navedenim podjetjem:

ASTRAZENECA UK LIMITED

CHIESI SLOVENIJA

PFIZER

LEK FARMACEVTSKA DRUŽBA

BLUEPRINT GENETICS

MEDIS

STADA

Prvo konjugirano cepivo proti pnevmokokom, odobreno za uporabo pri dojenčkih, otrocih, mladostnikih in odraslih bolnikih. ¹⁻⁴

Pričakujte
nepričakovano™

En sam odmerek pri starejših od 2 let. ^{1*}

Cepivo Prevenar 13 je indicirano za: ¹

- aktivno imunizacijo za preprečevanje invazivnih boleznih, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 6 tednov do 17 let;
- aktivno imunizacijo za preprečevanje invazivnih boleznih in pljučnice, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae*, pri odraslih, starih 18 let in več, ter starejših.

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

PREVENAR 13 suspenzija za injiciranje, cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)

Sestava in oblika zdravila: En odmerek (0,5 ml) vsebuje pnevmokokne polisaharidne serotipe 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7E, 9V, 14, 18C, 19A, 19F in 23F, ki so konjugirani na nosilno beljakovino CRM₁, adsorbirani na aluminijev fosfat. **Indikacije:** Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih boleznih, pljučnice in akutnega vnetja srednjega ušesa, ki jih povzročata *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 6 tednov do 17 let. Aktivna imunizacija za preprečevanje invazivnih boleznih in pljučnice, ki jih povzročata *S. pneumoniae* pri odraslih, starih 18 let in več, ter starejših. **Odmerjanje in način uporabe:** Shema cepljenja s cepivom Prevenar 13 mora temeljiti na uradnih priporočilih. Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let: Priporočljivo je, da se cepljenje pri dojenčkih, ki so prejeli prvi odmerek cepiva Prevenar 13, dokonča s cepivom Prevenar 13. Dojenčki, stari od 6 tednov do 6 mesecev: V osnovni shemi s tremi odmerki priporočeno sestavljajo štirje odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja sestavljajo trije odmerki, cepljenje s prvim odmerkom pa se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj 1 mesec. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi že pri starosti šestih tednov. Cepljenje s četrtim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca. V osnovni shemi z dvema odmerkoma se pri uporabi cepiva Prevenar 13 v okviru rutinskega programa cepljenja dojenčkov lahko uporabi tudi shema s tremi odmerki po 0,5 ml. Cepljenje s prvim odmerkom se lahko opravi od starosti 2 mesecev naprej, cepljenje z drugim odmerkom pa 2 meseca po cepljenju s prvim odmerkom. Cepljenje s tretjim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti v starosti od 11. do 15. meseca. **Hodnoselški (c) 37 tednov nosečnosti:** Priporočeno shemo sestavljajo štirje odmerki po 0,5 ml. Shema osnovnega cepljenja za dojenčke sestavljajo trije odmerki, cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi pri starosti 2 mesecev. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj 1 mesec. Cepljenje s tretjim odmerkom je priporočljivo v drugem letu življenja. Otroci, stari od 12 do 23 mesecev, prejmejo 2 odmerka, vsak po 0,5 ml. Med obema odmerkoma mora miniti vsaj 2 meseca. Otroci in mladostniki, stari od 2 do 17 let, prejmejo 1 odmerek po 0,5 ml. Shema cepljenja s cepivom Prevenar 13 za dojenčke in otroke, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom Prevenar (7-valentno) (serotipi S. pneumoniae 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F in 23F); Prevenar 13 vsebuje istih 7 serotipov kot Prevenar na isti nosilni beljakovini CRM₁. Pri dojenčkih in otrocih, pri katerih se je cepljenje začelo s cepivom Prevenar, se lahko grede na Prevenar 13 kadarkoli med shemo. Majhni otroci (12-59 mesecev), ki so popolnoma imunizirani s cepivom Prevenar (7-valentnim), morajo prejeli en 0,5 ml odmerek cepiva Prevenar 13 za sprožitev imunskih odgovorov na 6 dodatnih serotipov. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega). Otroci in mladostniki (5 do 13 let) lahko prejmejo enkratni odmerek cepiva Prevenar 13, če so bili predhodno cepljeni z enim ali več odmerki cepiva Prevenar. Tak odmerek cepiva Prevenar 13 je treba dati najmanj 8 tednov po zadnjem odmerku cepiva Prevenar (7-valentnega). Odrasli, stari 18 let in več, ter starejši: En sam odmerek. Potreba po ponovnem cepljenju z naslednjim odmerkom cepiva Prevenar 13 ni bila dokazana. Ne glede na to, ali je bil bolnik predhodno cepljen proti pnevmokokom, je v primeru priporočljive uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva najprej treba dati Prevenar 13. **Posebne populacije:** Posamezniki, ki so zaradi osnovnih boleznih lahko nagajni za invazivni pnevmokokni bolezen (kot je srpastocelna anemija ali okužba s HIV), vključno z osebami, ki so bile predhodno cepljene z enim ali več odmerki 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva, lahko prejmejo vsaj en odmerek cepiva Prevenar 13. Posamezniki s presadkom hematopoetskih matičnih celic (HSCT): priporočeno shemo sestavljajo štirje odmerki po 0,5 ml. Osnovno shemo sestavljajo 3 odmerki, cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi 3 do 6 mesecev po HSCT. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj 1 mesec. Cepljenje s četrtim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti 6 mesecev po tretjem odmerku. **Način uporabe:** Cepivo je treba injicirati intramuskularno. Pri dojenčkih je najprimernejše mesto injiciranja anterolateralni predel stegna (mišica vastus lateralis), pri otrocih in odraslih pa deltoidna mišica nadlakti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovine, katerokoli pomožno snov ali določeni toksoidi. Kot pri drugih cepivih je treba cepljenje odložiti pri osebah, ki imajo hudo akutno vročinsko bolezen. Blajša okužba, na primer prehlad, ni razlog za odložitve cepljenja. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Cepivo Prevenar 13 se ne sme aplikirati intravaskularno. Dajanje cepiva lahko v redkih primerih sledi anafilaktična reakcija. Pri cepljenju je, tako kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, treba zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki mora biti v takšnem primeru nemudoma na voljo. S tem cepljenjem v obliki intramuskularne injekcije ne smejo cepiti posameznikov s trombocitopenijo ali kakor drugo motnjo stvarjenja krvi, pri kateri je intramuskularno dajanje kontraindicirano. Cepivo se sme dati subkutano, če je korist cepljenja znatno večja od možnega tveganja. Kot velja tudi za druga cepiva, je možno, da Prevenar 13 pred pnevmokoknimi boleznimi ne bo zaščitil vseh cepljenih oseb. Pri posameznikih z oslabilo imunsko odzivnostjo je imunski odziv na aktivno imunizacijo lahko zmanjšan. Podatki o varnosti in imunogenosti za posameznike s srpastocelno anemijo, okužbo s HIV ali HSCT so omejeni; pri posameznikih iz drugih specifičnih skupin imunsko oslabiljenih posameznikov pa niso na voljo, zato je treba posebno po cepljenju prebiti individualno. To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let: Uporaba konjugiranega cepiva proti pnevmokokom ne nadomesti uporabe 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva pri otrocih, starih 2 let, s stanji, zaradi katerih obstaja večje tveganje za invazivno bolezen, ki jo povzročata bakterija *S. pneumoniae*. Pri osnovnem cepljenju veliko prejšnjih rojenih nedonoselčkov (rojnih pred ali v 28. tednu nosečnosti). Če posebej tistihih respiratorno nezrelstvo v anamnezi, je treba upoštevati možnost pojavnosti apneje in potrebo po 48-urnem do 72-urnem spremljanju pljučne funkcije. Ker je korist cepljenja v tej skupini dojenčkov velika, se cepljenja ne sme izpuščati ali odložiti. Za serotipe, ki jih vsebuje cepivo, pričakujemo, da bo zaščita pred vnetjem srednjega ušesa manjša kot zaščita pred invazivnimi boleznimi. Pri sočasni uporabi cepiva Prevenar 13 s cepivom Infanrix hexa (DTPa-Hib-IPV/Hib) je stopnja vročinskih reakcij podobna kot pri sočasni uporabi cepiva Prevenar (7-valentnega) in cepiva Infanrix hexa. Pri sočasni uporabi so opazili tudi zvečano stopno poročanje konvulzij (iz vrhovno ali brez nje) ter epizod hipotonije in zmanjšane odzivnosti. Pri otrocih z napadi krčev ali anamnezo vročinskih krčev in tistih, ki prejmejo Prevenar 13 skupaj s cepivom proti oslovskemu kašlju s celimi celicami, je treba uvesti zdravilno vnašanje. **Mesečno delovanje v drugi zdravili:** Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let: Prevenar 13 se lahko uporablja skupaj s katerikoli od naslednjih antigenov, bodisi v obliki monovalentnih ali kombiniranih cepiv; s cepivom proti davici, tetanusu, z acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju ali s cepivom proti oslovskemu kašlju s celimi celicami, s cepivom proti *Haemophilus influenzae* tipa b, z inaktiviranim cepivom proti poliomielitisu, s cepivom proti hepatitisu B, s cepivom proti meningokoknem serološki skupini C, s cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam in rotavirusom. Otrokom, ki so prejeli ustrezno osnovno cepljenje s cepivom Prevenar 13 (skladno z lokalnimi priporočili), lahko med 12. in 23. mesecem Prevenar 13 dajejo tudi sočasno s polisaharidnim cepivom proti meningokoknem serološki skupini A, C, W in Y, konjugiranim na tetanusni toksoid. Podatki iz klinične študije o vplivu profihitacijske uporabe Bupropiona in paracetamola na imunski odziv na Prevenar 13 kažejo, da lahko uporaba paracetamola sočasno ali v istem dnevu kot cepljenje zmanjša imunski odziv na Prevenar 13 pri cepljenju dojenčkov. Odzivi na obnovitveni odmerek, dan pri 12 mesecih starosti, so bili nespremenjeni. **Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ter odrasli, stari od 18 do 49 let:** Podatki o sočasni uporabi z drugimi cepivi niso na voljo. Odrasli, stari 50 let in več: Prevenar 13 lahko dajejo sočasno s sezonskim tetravalentnim ali štirivalentnim inaktiviranim cepivom proti gripi. Sočasne uporabe z drugimi cepivi niso raziskali. Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta. Sočasnega dajanja cepiva Prevenar 13 in 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva niso raziskali. **Ploščnost, nosečnost in dojenje:** Podatkov o uporabi pri nosečnicah ni, zato se je treba uparati med nosečnostjo izogibati. Ni znano, ali se 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo pri žlovlcu izloča v mleko. Študije na živalih ne kažejo neposrednega ali posrednega škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv, vendar lahko nekateri neželeni učinki začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Dojenčki in otroci, stari od 6 tednov do 5 let: Zelo pogosti neželeni učinki (z 1/10) so zmanjšan apetit, prebneje, razdražljivost, rdečina, zatrdlina/oteklina, bolečina/obutljivost na mestu cepljenja, somnolence, motnje spanja, občutljivost na mestu cepljenja, omotica/sposobnost gibanja, prebneje, artralija, migalja. **Način izdelanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept, zdravilo pa se uporablja samo Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Prevenar 13, 25.11.2020. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Syn Irix, 7.2.2022. 3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vaxneuvance, 21.10.2022. 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Apexnor, 1.12.2022.

*Potreba po ponovnem cepljenju z dodatnim odmerkom cepiva Prevenar 13 ni bila dokazana. Pri posameznikih s presadkom hematopoetskih matičnih celic priporočeno shemo cepljenja sestavljajo 4 odmerki cepiva Prevenar 13 po 0,5 ml. Osnovno shemo sestavljajo trije odmerki. Cepljenje s prvim odmerkom se običajno opravi 3 do 6 mesecev po presadku hematopoetskih matičnih celic. Med dvema odmerkoma mora miniti vsaj 1 mesec. Cepljenje s četrtim (obnovitvenim) odmerkom je priporočljivo opraviti 6 mesecev po tretjem odmerku.¹

PP-PRV-SVN-0021 - Datum priprave: april 2023. - Samo za strokovno javnost.



Prevenar 13[®]
cepivo proti pnevmokokom, polisaharidno, konjugirano (13-valentno, adsorbirano)