

Uniwersytet Jagielloński
Collegim Medicum
Wydział Lekarski

Lek. Joanna Hurkała

***Przebieg i rokowanie ostrej niewydolności nerek w grupie wcześniaków
z sepsą.***

Praca doktorska

Pracę wykonano w Klinice Neonatologii
Katedry Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Opiekun naukowy: prof. dr hab n. med. Ryszard Lauterbach

Kraków 2012 r.

Wielce Szanownemu Panu
Prof. dr hab. med. Ryszardowi Lauterbachowi
promotorowi mojej pracy
pragnę serdecznie podziękować
za opiekę, nieocenioną pomoc i niezbędne wskazówki przy powstawaniu niniejszej pracy.

*Szczególnie dziękuję Panu
Prof. dr hab. med. Jackowi Antoniemu Pietrzykowi
za wiele cennych uwag dotyczących tego opracowania.*

*Dziękuję również Panu
Mgr Łukaszowi Mazurowi
za pomoc w analizie statystycznej.*

Spis treści:

1.Wstęp	9
1.1. Niewydolność nerek w przebiegu sepsy późnej u noworodków	10
1.1.1 Sepsa. Definicja rozpoznawanie i leczenie	10
1.1.2 Patofizjologia ostrego uszkodzenia nerek	12
1.1.2.1 Nefron	12
1.1.2.2 Ostre uszkodzenie nerek (OUszN)	13
1.1.2.3 Mechanizmy wiodące do OUszN/ONN	14
1.1.3 Mechanizm powstawania niewydolności nerek w przebiegu sepsy	18
1.2. Trudności diagnostyczne w OUszN/ONN u noworodków	19
1.2.1. Ograniczenia diagnostyczne w OUszN/ONN u wcześniaków	19
1.2.2. Definiowanie dysfunkcji nerek. Skala RIFLE	26
1.2.3. Klasyfikacja RIFLE w modyfikacji pRIFLE oraz możliwości zastosowania skali u noworodków przedwcześnie urodzonych	28
1.3. Leczenie OUszN w przebiegu późnej sepsy	29
2. Założenia i cel pracy	31
3. Materiał i metodyka	32
3.1. Pacjenci	32

3.2. Parametry analizowane.....	34
3.3. Punkty końcowe.....	35
3.3.1 Pierwotne punkty końcowe.....	35
3.3.2. Wtórne punkty końcowe.....	35
3.4. Metody statystyczne.....	35
4. Wyniki	37
4.1. Opis statystyczny grup: badanej i kontrolnej.....	37
4.2. Porównanie grupy badanej i kontrolnej pod względem wystąpienia pierwotnych punktów końcowych.....	40
4.2.1. Analiza częstości zgonów. Czynniki ryzyka wystąpienia zgonu.....	40
4.2.1.1. Oliguria.....	41
4.2.1.2. Dopamina.....	42
4.2.1.3. Furosemid.....	43
4.2.1.4. Katecholaminy.....	43
4.2.1.5. Wartość ciśnienia tętniczego poniżej 10 percentyla.....	44
4.2.1.6. Rodzaj patogenu wywołującego sepsę.....	45
4.2.1.7. Podwyższone wartości wskaźników zapalnych.....	46
4.2.2. Czas leczenia oligurii.....	47
4.2.3. Niewydolność wielonarządowa – MOF.....	47
4.2.4. Nerkowa niewydolność nerek.....	48
4.2.5. Wentylacja mechaniczna.....	50

4.3. Porównanie grupy badanej i kontrolnej pod względem wystąpienia wtórnych punktów końcowych.....	51
4.3.1. Przetrwwały przewod tężniczy – PDA.....	51
4.3.2. Krwawienia śródczaszkowe – IVH.....	52
4.3.3. Dysplazja oskrzelowo-płucna – BPD.....	53
4.4. Skala RIFLE.....	53
4.4.1. Czulość i swoistość skali RIFLE.....	55
4.4.1.1. Kryterium spadku GFR.....	56
4.4.1.2. Kryterium obniżenia diurezy.....	58
5. Dyskusja	61
5.1. Pacjenci.....	61
5.2. Częstość występowania OUsZN/ONN i śmiertelność w jej przebiegu.....	61
5.3. Czynniki zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu.....	63
5.3.1. Oliguria.....	63
5.3.2. Furosemid.....	63
5.3.3. Dopamina.....	63
5.3.4. Katecholaminy i hipotensja.....	64
5.3.5. Rodzaj patogenu wywołującego sepsę.....	65
5.3.6. Podwyższenie wartości wskaźników zapalnych.....	65
5.4. MOF.....	66
5.5. BPD i czas wentylacji mechanicznej.....	66
5.6. PDA i IVH.....	67

5.7. Nerkowa niewydolność nerek.....	67
5.8. Klasyfikacja według skali RIFLE.....	68
6. Wnioski	73
7. Streszczenie	74
8. Summary	77
9. Piśmiennictwo.....	80

Stosowane skróty:

ADH (*antidiuretic hormone*) - hormon antydiuretyczny

ADQI *Acute Dialysis Quality Initiative*

AKI (*acute kidney injury*) – ostre uszkodzenie nerek

AKIN *Acute Injury Network*

ANZICS *Australia and New Zealand Intensive Care Society*

ARF (*acute renal failure*) - ostra niewydolność nerek (ONN) - poprzednio używana nazwa

ATN (*acute tubular necrosis*) - ostra martwica cewek nerkowych

B2M - beta-2- mikroglobulina

BUN (*blood urea nitrogen*) - azot mocznikowy krwi

CRP (*C-reactive protein*) - białko C reaktywne

CRRT (*continuous renal replacement therapy*) - ciągła terapia nerkozastępcza

DIC(*disseminated intravascular coagulation*) - zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

EGF (*epithelial growth factor*) - nabłonkowy czynnik wzrostowy

ELBW (*extreme low birth weight*) - noworodki o ekstremalnie małej masie ciała

ERPF (*effective renal plasma flow*) - efektywny przepływ osocza przez nerki

FeNa% - frakcjonowane wydzielanie sodu

FGF (*fibroblast growth factor*) - fibroblastowy czynnik wzrostowy

FIRS (*fetal inflammatory response syndrome*) - zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej u płodu

GFR (*glomerular filtration rate*) - wskaźnik filtracji kłębuszkowej

HGF (*hepatocytic growth factor*) - hepatocytarny czynnik wzrostowy

IGF-1 (*insuline-like growth factor*) - insulinopodobny czynnik wzrostowy

Il-18 - interleukina 18

LFABP (*liver-type fatty acid binding protein*) - wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe

LOS (*late onset sepsis*) - sepsa o późnym początku

LPS- lipopolisacharyd

MOF (*multiorgan failure*) - zespół uszkodzenia wielonarządowego

MRI – magnetyczny rezonans jądrowy

mTAL - część grubsza odcinka wstępującego pętli Henlego

NAG (*N- acetyl gluconamidase*) - N- acetyl-beta-D-gukozamidaza

NEC (*necrotising enterocolitis*) - martwicze zapalenie jelit

NGAL (*neutrophil gelatinase associated lipocalin*) – lipokalina neutrofilowa związana żelatynazą

NSAID - niesterydowe leki przeciwzapalne

ONN - ostra niewydolność nerek – patrz ARF

OUszN – ostre uszkodzenie nerek – patrz AKI

PAF (*platelet activating factor*) - czynnik aktywujący płytki

PAH - klirens kwasu paraaminohipurowego

PCT - prokalcytonina

RBF (*renal blood flow*) - przepływ krwi przez nerki

RBP (*retinol binding protein*) białko wiążące retinol

RFI (*renal failure index*) - wskaźnik uszkodzenia nerek

SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) - zespół septyczny

TGF-alfa - transformujący czynnik wzrostowy alfa

TRH - tyreoliberyna

1. Wstęp

W badaniach prowadzonych w grupie noworodków leczonych z powodu sepsy wykazano, że śmiertelność pacjentów, u których stwierdzano niewydolność nerek wzrasta trzykrotnie w porównaniu do chorych, u których nerki funkcjonowały prawidłowo [1]. Sepsa i występujące w jej przebiegu epizody kwasicy, hipowolemii i hipotensji związane są przede wszystkim z uszkadzającym działaniem mediatorów prozapalnych na śródbłonek kapilar nerkowych, co w 20-40% przypadków może prowadzić do niewydolności nerek [2]. Od 2004 roku poczyniono wiele prób związanych z usystematyzowaniem pojęć opisujących niewydolność nerek. Nazwę „ostra niewydolność nerek” (ONN, ARF) zarezerwowano dla stanów klinicznych wymagających leczenia nerkozastępczego, natomiast coraz częściej zaczęto stosować pojęcie ostrego uszkodzenia nerek (OUszN, AKI). AKI to stan nagłego pogorszenia funkcji nerek, ze zmniejszeniem filtracji kłębkowej, wiodącym do zaburzeń homeostazy płynów ustrojowych. Objawom tym przeważnie towarzyszyła oliguria lub anuria. Częstość występowania ONN u noworodków leczonych w oddziałach intensywnej terapii waha się od 8 do 24% w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych [3]. U tych pacjentów w około 75% przypadków ONN występuje w postaci przednerkowej, wynikającej między innymi z obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenia przepływu nerkowego i niedotlenienia [4, 5]. Poza sepsą, ONN jest często następstwem takich schorzeń jak zakrzepica naczyń nerkowych, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), czy martwicze zapalenie jelit (NEC). Nerkowa niewydolność tych narządów wywoływana jest również przez ostrą martwicę cewek nerkowych spowodowaną ischemią, działaniem leków, toksyn czy hemoglobinurią [6, 7]. Zaburzenia funkcji nerek, komplikujące powyższe stany chorobowe pogarszają rokowanie [8, 9].

W grupie noworodków z ekstremalnie małą masą urodzeniową ciała (ELBW), czyli ważących po urodzeniu mniej niż 1000 g, jako wiodącą przyczynę uszkodzenia nerek wymienia się sepsę i towarzyszące jej epizody niedokrwienne. Najważniejszymi czynnikami zwiększającymi śmiertelność w przebiegu tej jednostki chorobowej, poza niedojrzałością, są oliguria/anuria i niewydolność wielonarządowa [10].

1.1 . Niewydolność nerek w przebiegu sepsy późnej u noworodków.

1.1.1. Sepsa: definicje, diagnostyka i terapia.

Zakażenia bakteryjne odpowiadają za około 30% zgonów występujących w pierwszym miesiącu życia. Najwyższą śmiertelnością obarczona jest sepsa czyli uogólniona reakcja zapalna przebiegająca w toku zakażenia bakteryjnego. Szczególnie narażone na wystąpienie tej postaci infekcji są noworodki przedwcześnie urodzone. Spowodowane jest to częstą ekspozycją na patogeny w okresie prenatalnym oraz zaburzeniami odporności wynikającymi z niedojrzałości układu immunologicznego. Ponadto, dzieci te w trakcie hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii wymagają stosowania inwazyjnych procedur medycznych, co istotnie zwiększa ryzyko infekcji uogólnionej [11].

Sepsa jest definiowana jako stan kliniczny, w którym w odpowiedzi na zakażenie bakteriami dochodzi do uogólnienia reakcji zapalnej organizmu. Złotym standardem rozpoznania sepsy pozostaje dodatni wynik badania bakteriologicznego krwi. W przypadku braku uzyskania dodatniego posiewu krwi, przy jednoczasowym występowaniu objawów klinicznych charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej i wynikach badań laboratoryjnych rozpoznaje się zespół septyczny - SIRS [12].

Do rozpoznania układowej reakcji zapalnej upoważnia stwierdzenie co najmniej trzech z poniżej wymienionych objawów klinicznych i trzech dodatnich badań laboratoryjnych, takich jak: stężenie prokalcytoniny ($PCT > 0,5 \text{ ng/dl}$), CRP ($> 7 \text{ mg/l}$) w surowicy krwi, leukocytozy (> 25000) lub leukopenii (< 5000), podwyższonego stosunku młodych form do całkowitej liczby neutrofilów $> 0,2$, trombocytopenii (< 100000), obniżonej aktywności białka C ($< 10\%$), antytrombiny III ($< 30\%$). Objawy kliniczne występujące w sepsie to zaburzenia napięcia mięśniowego, hipo- lub hipertermia, tachy- lub bradykardia, objawy dyspeptyczne, niechęć do ssania, wzdęcie powłok brzusznych, tachypnoe lub bezdechy [13, 14].

Ze względu na czas pojawienia się objawów klinicznych zakażenia, sepsę noworodkową klasyfikuje się jako sepsę o wczesnym i późnym początku. Arbitralnie przyjmuje się, że czas dzielący te dwie postaci zawiera się między 3 a 7 dobą życia [15] . Większość autorów pozostaje zgodna, że infekcja rozwijająca się w ciągu pierwszych 72 godzin życia wynika z transmisji patogenu drogą wstępującą z kanału rodowego lub drogą krwi od matki i definiuje tę postać jako sepsę wrodzoną lub o wczesnym początku. Niemożność identyfikacji mikroorganizmu we krwi

noworodka przy obecności objawów uogólnionej reakcji zapalnej, pozwala na rozpoznanie zespołu odpowiedzi zapalnej u płodu (FIRS-fetal inflammatory syndrome).

Zakażenie występujące powyżej trzeciej, a według części autorów - po piątej dobie życia - to sepsa o późnym początku - LOS [15, 16]. Najważniejszymi czynnikami predysponującymi do jej wystąpienia są wcześniactwo, mała urodzeniowa masa ciała i wynikająca z wcześniactwa dysfunkcja układu immunologicznego. Sepsa późna dotyczy noworodków hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii, głównie ze względu na stosowane u nich procedury naruszające naturalne bariery ochronne. Dzieci takie wymagają bowiem utrzymania dostępów donaczyniowych, intubacji dróg oddechowych, żywienia pozajelitowego z dodatkiem emulsji tłuszczowych. Ponadto środowisko oddziałów intensywnej terapii skolonizowane bywa nierzadko przez mikroorganizmy o znacznej wirulentności, odporne na wiele antybiotyków.

W przypadku sepsy o późnym początku najczęściej, bo w ponad 70% - wykrywanymi patogenami są gronkowce koagulazoujemne. Bakterie Gram ujemne stwierdza się w 18% a grzyby w 12% [11]. Ważnym czynnikiem decydującym o ciężkości obrazu klinicznego w sepsie jest rodzaj bakterii, ich czynniki zjadliwości, takie jak białka powierzchniowe, zewnątrzkomórkowe toksyny białkowe a także wykształcone mechanizmy lekooporności [17]. W odpowiedzi na wniknięcie, kolonizację i namnożenie w tkankach patogenu, organizm gospodarza uruchamia kaskadę zapalną, w której wiodącą rolę odgrywają mediatory zapalne. Po uwolnieniu toksyn następuje synteza cytokin prozapalnych i aktywacja układu odpornościowego. Pod wpływem cytokin dochodzi do rozszerzania naczyń krwionośnych i uszkodzenia ich śródbłónka, w następstwie czego woda osocza krwi przenika do „trzeciej przestrzeni”. Naruszenie ciągłości śródbłónka przyczynia się do aktywacji układu krzepnięcia, w wyniku czego dochodzi do powstawania mikrozakrzepów. Procesy te doprowadzają do upośledzenia perfuzji narządów, co wiedzie do zaburzeń ich funkcji [18]. Nierozpoznanie układowej reakcji zapalnej w przebiegu sepsy skutkuje rozwinięciem się wstrząsu septycznego oraz zespołu uszkodzenia wielonarządowego - MOF. Szczególnie wysokim ryzykiem zgonu obarczona jest niewydolność nerek rozwijająca się w przebiegu sepsy, powikłanej SIRS i MOF u przedwcześnie urodzonych noworodków [19].

1.1.2 Patofizjologia ostrego uszkodzenia nerek

1.1.2.1 Nefron

Podstawowymi jednostkami strukturalnymi i czynnościowymi nerek są nefrony, powstające w procesie nefrogenезy z końcowego odcinka mezenchymy nerkotwórczej. Wraz z pęczkiem moczowodu, wywodzącym się z przewodu śródnercza, a będącym zawiązkiem moczowodu, miedniczki i kielichów nerkowych, kształtują one nerkę ostateczną. Nefrogenезa rozpoczyna się około 8 tygodnia ciąży i trwa do 32-36 tyg. Jednak w życiu płodowym rola wydalnicza nerek jest niewielka, gdyż w tym okresie życia zastępuje ich funkcję łożysko. Bezpośrednio po urodzeniu i w trakcie pierwszych tygodni życia czynność nerek nie jest jeszcze w pełni dojrzała [20].

Pierwsze w rozwoju osobniczym pojawiają się i osiągają dojrzałość morfologiczną nefrony okolicy przyrdzeniowej kory, leżące najgłębiej, a następnie tworzą się nefrony leżące bardziej powierzchownie. Nefrony tworzą miąższ nerki. Kora nerki zawiera kłębuszki, cewki bliższe i dalsze oraz niektóre odcinki pętli nefronu. W rdzeniu zaś znajdują się jedynie pętle nefronów i cewki zbiorcze wraz z towarzyszącymi im naczyniami krwionośnymi. Nerka ludzka składa się w 85% z nefronów o krótkich pętlach, zaginających się w zewnętrznej warstwie rdzenia. Drugi rodzaj nefronów to nefrony z pętlami długimi, w których kanalik pośredni sięga od ramienia zstępującego poprzez kolanko do ramienia wstępującego. Makroskopowo przejście kanalika pośredniego w dystalny w obu rodzajach nefronów wyznacza granicę rdzenia zewnętrznego i wewnętrznego [21].

Pojedynczy nefron to kanalik nabłonkowy zróżnicowany odcinkowo, który odpowiada za wytwarzanie pramoczu i jego przemianę w mocz ostateczny. Nefron bierze początek w korze, w ciałku nerkowym. Ciałko to składa się z kłębuszka naczyniowego i torebki Bowmana. W skład kłębuszka naczyniowego wchodzi tętniczka doprowadzająca, rozdzielająca się na kapilary kłębuszka, które łączą się w tętniczkę odprowadzającą. W ścianach tętniczek zlokalizowany jest aparat przykłębuszkowy. Skomplikowana struktura ciałka nerkowego tworzy barierę filtracyjną nerek. Przesączony przez tę barierę pramocz różni się od osocza przede wszystkim brakiem białek. Kolejne odcinki nefronu, czyli kanalik proksymalny, pośredni i dystalny biegną od kory nerki do rdzenia i z powrotem, tworząc formę kanalika krętego lub prostego. W kanaliku proksymalnym następuje resorpcja zwrotna wody z pramoczu, wchłanianie glukozy, aminokwasów i witamin, a także kwasów żółciowych oraz niektórych toksyn i antybiotyków.

Komórki tego odcinka wykazują także aktywność wydzielniczą, czego skutkiem jest wydzielanie do pramoczu kreatyniny, czy kwasu paraaminohipurowego. Ściany kanalika pośredniego na ramieniu zstępującym pętli przepuszczalne są dla wody, natomiast nieprzepuszczalne dla jonów sodowych i chlorkowych. W otaczającej tkance śródmiąższowej występuje duża koncentracja NaCl oraz mocznika. W związku z dużym gradientem osmolarności przez akwaporyny oraz szczeliny międzykomórkowe woda jest odciągana z pramoczu, co prowadzi do jego zagęszczenia. W ramieniu wstępującym zachodzi transport jonów chloru i sodu ze światła kanalika do śródmiąższu, efektem czego pramocz jest wtórnie rozcieńczany. Transport wody z ramienia zstępującego jest warunkowany transportem elektrolitów w ramieniu wstępującym. Współdziałanie ramion pętli nazywa się mechanizmem wzmacniacza przeciwpłądowego. Mechanizmy transportu jonów chlorkowych i sodowych oraz mocznika w kanalikule dystalnym mają na celu utrzymanie gradientu osmotycznego w tkance śródmiąższowej rdzenia nerki. Gradient stężenia chlorku sodu oraz mocznika wzrasta w głąb rdzenia. Dodatkowo, za utrzymanie tego gradientu odpowiadają obecne w tej części nerki naczynia włosowate i żyłne. Naczynia te mają charakterystyczny układ pętlowy. W śródbłonku tych naczyń występują transportery jonów sodowych, potasowych oraz chlorkowych. Pobierają one elektrolity z tkanki śródmiąższowej do krwi, gdy krew spływa w dół. W trakcie przepływu krwi ku górze jony Na^+ , Cl^- , oraz K^+ są transportowane z powrotem do śródmiąższu. Mechanizm ten określa się mianem wymiennika przeciwpłądowego. W części krętej kanalika dystalnego, zwrotnie resorbowany jest sód, czemu towarzyszy wydalenie do pramoczu jonów potasowych oraz wodorowych. W tym odcinku wytwarzane i wydalone są jony amonowe, zatem ta część nefronu w dużej mierze odpowiada za regulację równowagi kwasowo- zasadowej organizmu. Ostateczne zagęszczanie moczu odbywa się w cewkach zbiorczych. Akwaporyny w ścianie cewek zbiorczych indukowane są jedynie działaniem hormonu antydiuretycznego. Poprzez te kanały wodne woda dyfunduje do tkanki śródmiąższowej, w której wokół cewek zbiorczych panuje wysokie ciśnienie osmotyczne, związane z wysokim stężeniem elektrolitów [21, 22].

1.1.2.2. Ostre uszkodzenie nerek

Sprawne działanie nerek zależy od dobrej perfuzji krwi przez te narządy, odpowiedniego ciśnienia filtracji, integralności miąższu nerek oraz zachowania odpływu moczu. Zaburzenia dotyczące każdego z powyższych elementów prowadzą do niewydolności przednerkowej,

nerkowej (zwana również wewnętrzną) oraz pozanerkowej.

Niewydolność przednerkowa spowodowana jest hipowolemią i/ lub spadkiem systemowego ciśnienia krwi. Jest to postać szczególnie częsta w okresie noworodkowym. Stany kliniczne wiodące do zaburzeń wolemii w tym okresie życia to krwotoki w trakcie porodu, transfuzje krwi matczyno - płodowa oraz między bliźniakami. U noworodków leczonych z powodu NEC, DIC, czy sepsy często występuje odwodnienie bądź utrata płynu do „trzeciej przestrzeni”. Na trudności w utrzymaniu prawidłowego systemowego ciśnienia krwi mają wpływ takie czynniki jak wcześniactwo i sepsa, wrodzone wady serca z niskim rzutem, asfiksja oraz konieczność stosowania leków wazodylatacyjnych.

Postać nerkowa, czyli wewnętrzna niewydolność nerek powstaje wskutek z ostrej martwicy kanalikowej (ATN). Powodować mogą ją także epizody niedotlenienia, sepsy, DIC-u, wywołujące nefropatię wazomotoryczną. Istotnym czynnikiem przyczyniającym się do powstania niewydolności nerkowej jest nefrotoksyczność antybiotyków - aminoglikozydów czy niesterydowych leków przeciwzapalnych. Tę postać niewydolności nerek mogą również powodować wrodzone nieprawidłowości; takie jak dysplazja, agenezja nerki, czy zespół policystycznych nerek.

Postać pozanerkowa niewydolności nerek wynika z niedrożności utrudniającej odpływ moczu w nerce, w drogach moczowych lub wad wrodzonych układu moczowego [23].

W przebiegu klinicznym ostrej niewydolności nerek według starszych podziałów wyróżniało się trzy fazy: fazę uszkodzenia, fazę utrwalonej niewydolności, przebiegającą najczęściej ze skąpomoczem oraz fazę regeneracji i powrotu funkcji nerki. Czynność nerek u pacjentów z OUsZN może powrócić częściowo lub całkowicie. ONN może również pogłębić się i przejść w niewydolność schyłkową [24].

U podłoża ostrego uszkodzenia nerki może leżeć jedna określona przyczyna lub wiele nakładających się czynników.

1.1.2.3 Mechanizmy wiodące do ONN/OUsZN

Upośledzenie czynności nefronów w postaci przednerkowej, najczęściej spotykanej u noworodków, wywołane jest ich niedokrwieniem [25]. Gwałtowne zmniejszenie przepływu przez naczynia nerkowe występuje w czasie obniżenia całkowitej lub „efektywnej” objętości krwi przepływającej przez nerki. Czynniki decydujące o tej objętości to rzut serca, średnie ciśnienie tętnicze krwi oraz wazomotorycznie i humoralnie regulowane napięcie ścian naczyń

tętniczych doprowadzających i odprowadzających [26]. Tętniczki doprowadzające mają unikalną zdolność do skurczu lub rozkurczu w odpowiedzi na zmiany napięcia ich ściany. Spadek przepływu krwi w naczyniu powoduje rozkurcz tętniczek doprowadzających, więcej krwi dopływa do kłębuszka, w efekcie wzrasta filtracja kłębuszkowa. Równocześnie podwyższone stężenie reniny i angiotensyny w osoczu, utrzymuje filtrację kłębkową poprzez obkurczanie tętniczek eferentnych [27]. Renina, której produkcja obecna jest u płodu już około 3 miesiąca ciąży, odpowiada za regulację ciśnienia krwi, równowagę sodowo-potasową oraz obwodowy przepływ krwi. Stymuluje ona przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II obkurczającą tętniczki nerkowe. Tętniczki eferentne, czyli odprowadzające, są bardziej wrażliwe na angiotensynę II niż aferentne, dlatego też w większym stopniu ulegają one obkurczeniu. Pozwala to na utrzymanie ciśnienia hydrostatycznego i utrzymanie filtracji kłębuszkowej. Za zjawisko autoregulacji przepływu nerkowego (RBF) odpowiada nie tylko reakcja miogenna tętniczek, ale także cewkowo- kłębuszkowe sprzężenie zwrotne. Zachodzi ono dzięki obecności aparatu przykłębuszkowego na biegunie naczyniowym ciała nerkowego. W tym miejscu w ścianie kanalıka dystalnego zlokalizowana jest plamka gęsta, której komórki pełnią rolę receptora rejestrującego stężenie sodu i chloru w pramoczu. Stężenie to obniża się, gdy zmniejsza się filtracja kłębuszkowa. W odpowiedzi na sygnał z komórek plamki gęstej, komórki ziarniste aparatu przykłębuszkowego oraz komórki mezangium regulują lokalny przepływ krwi przez ciało nerkowe oraz zwrotne wchłanianie wody i elektrolitów do naczyń krwionośnych. Następstwem tego jest rozkurcz tętniczki doprowadzającej, co podnosi przepływ krwi przez ciało nerkowe i wzrost przesączania kłębuszkowego.

Powyższe zjawisko autoregulacji przepływu nerkowego ma charakter autonomiczny i wewnątrznerkowy. Pozwala ono na utrzymanie filtracji w kłębuszku w początkowej fazie obniżenia GFR. Istotna jest również dystrybucja krwi w miąższu nerki, gdyż u wcześniaków funkcjonują przede wszystkim wykształcone wcześniej ale mniej odporne na niedokrwienie nefrony warstwy przyrdzeniowej.

Szybkie rozpoznanie i włączenie leczenia, zabezpiecza przed przejściem przednerkowej niewydolności nerek we wtórne, postępujące uszkodzenie miąższu nerek oraz ostrą martwicę kanalikową (ATN).

Głównym czynnikiem w ostrym uszkodzeniu miąższu nerki jest przedłużające się niedotlenienie. W pierwotnej fazie ATN wiodącą rolę odgrywa zaburzenie mechanizmu

kompensacyjnego- wazodylatacji tętniczek aferentnych. Wzrasta stężenie angiotensyny II, adenozy, endoteliny, tromboksanu i czynnika aktywującego płytki (PAF), które zwężają tętniczki doprowadzające. Równocześnie niedotleniony śródbłonek produkuje mniej substancji rozszerzających naczynia (NO czy prostacykliny). Wypadkową zaburzeń równowagi pomiędzy czynnikami wazokonstrykcyjnymi i rozszerzającymi naczynia, również w przebiegu sepsy, jest zwiększenie oporu naczyniowego. Długotrwałe niedotlenienie prowadzi do zaburzenia mechanizmów kompensacyjnych i zniesienia autoregulacji przepływu krwi. Przy braku autoregulacji, nerkowy przepływ krwi zależy od zmian ciśnienia tętniczego krwi. Po epizodzie ischemii zachodzi reperfuzja, przyczyniająca się do uszkodzania komórek (Jest to zjawisko zwane zespołem hipoperfuzji- reperfuzji). To skutkuje zmianą polarności komórek nabłonkowych brzołka szczoteczki. W dalszej zaś kolejności prowadzi do rozszczelnienia połączeń międzykomórkowych, rozpadu cytoszkieletu komórkowego i złuszczenia komórek nabłonkowych, które zatykają światło cewek.

U podstaw wielu zaburzeń komórkowych w niewydolności nerek leżą dwa mechanizmy: apoptoza oraz nekroza. Stopień ciężkości niewydolności nerek w dużej mierze zależy od ilości komórek, które uległy obumarciu [28, 29, 30].

Nekroza, czyli martwica, zachodzi zawsze pod wpływem bodźca uszkodzającego, który przerywa w komórce podstawowe procesy życiowe. W jej przebiegu dochodzi do obrzęku komórki, rozpadu organelli i uszkodzenia błony komórkowej. Pod wpływem enzymów lizosomalnych, komórka ulega lizie, a jej zawartość poprzez uszkodzoną błonę komórkową wydostaje się na zewnątrz, niszcząc przy tym sąsiednie komórki. Tworzy się ognisko martwicy, do którego napływają liczne komórki zapalne, takie jak granulocyty obojętnochłonne, limfocyty i makrofagi. Produkowane są cytokiny prozapalne, nasila się proces zapalny, który ma na celu usunięcie martwych tkanek oraz bliznowacenie. Reakcja zapalna może mieć jednakże znaczenie patologiczne, co nie występuje na ogół w apoptozie [31].

Apoptoza, przyrównywana często do planowego samobójstwa komórki, jest mechanizmem dzięki któremu uszkodzone komórki w zdrowym organizmie są usuwane w sposób nieprzypadkowy. Ulegają jej bowiem tylko te komórki, które mają na swej powierzchni receptory "zaprogramowanej śmierci", łączące się ze swoistym białkiem, produkowanym przez inne komórki dające sygnał do apoptozy. Do najlepiej poznanych receptorów tej grupy zalicza się

receptory dla TNF- alfa.

Choć apoptoza jest przeważnie zjawiskiem naturalnym w cyklu życiowym komórki, może również być wywołana przez niektóre patogeny oraz bodźce zewnętrzne. Do najczęstszych czynników uruchamiających mechanizmy apoptycznej śmierci należą: hipoksja, zmiany stężenia jonów np. wapnia, czynników wzrostu, obecność cytokin prozapalnych lub wolnych rodników, nieprawidłowe oddziaływania międzykomórkowe przy podziałach komórkowych oraz obecność uszkodzonego DNA. Poza przekazem receptorowym (jak w przypadku TNF) istnieje wiele innych sposobów indukcji apoptozy. Pod wpływem cząsteczek sygnalizujących takich jak: TNF alfa i FAS- ligand dochodzi do ekspresji proapoptycznych genów jak np. p53, syntezy nowych białek i uruchomienia nowych szlaków metabolicznych w komórce. To wiedzie do tzw. fazy egzekucji, zależnej od enzymów proteolitycznych z grupy kaspaz. Najważniejszą rolę w procesie apoptozy odgrywa kaspaza 9, która wchodzi w skład kompleksu zwanego apoptosomem. Poza nią do kompleksu należą czynnik 1 aktywujący kaspazy oraz białka blokujące proces apoptozy - bcl-2/xL. Apoptosom pozostaje pod wpływem modulacji poprzez proapoptyczne białka bad, bik i bid, należące do tej samej rodziny co bcl-2. Interakcja składowych apoptosomu decyduje o wkroczeniu komórki na drogę obumierania lub regeneracji. Podczas apoptozy indukowane są geny białek czynników transkrypcyjnych c- fos i c-jun, które przyspieszają odczyt informacji z innych indukowanych genów. Wskutek tego produkowane są białka enzymatyczne takie jak endonukleazy, które trawią DNA na fragmenty o ściśle określonej wielkości [32].

Cytoszkielecik komórkowy ulega dezintegracji. W trakcie apoptozy komórka kurczy się tracąc wodę. Na jej powierzchni tworzą się uwypuklenia tworzące ciała apoptyczne. Organelle komórkowe nie są uszkodzane, gdyż wraz z chromatyną jądrową umiejscawiane są w ciałkach apoptycznych a następnie usuwane przez komórki fagocytarne. Fagocytoza ciałek apoptycznych nie wymaga obecności makrofagów, wobec czego w odróżnieniu od nekrozy apoptoza nie wywołuje stanu zapalnego [33].

W badaniach na modelu zwierzęcym podczas ONN wykrywane były komórki zarówno nekrotyczne, jak i takie, które uległy apoptozie. Martwica dotyczyła głównie komórek odcinka cewki proksymalnej, podczas gdy apoptoza uruchamiana była głównie w komórkach cewki dystalnej [31].

Uszkodzeniom komórek endotelium naczyń i nabłonkowych cewek proksymalnych towarzyszy uwalnianie wolnych rodników tlenowych. Pod ich wpływem, a także za sprawą

cytokin prozapalnych, zmienia się ekspresja wielu genów, wśród nich genów apoptozy p53, Egr-1 [34]. Dochodzi do aktywacji białka Fas, zwiększonej ekspresji proapoptycznych białek rodziny Bax i zmniejszonej ekspresji białka antyapoptotycznego Bcl-2 [35]. Jednocześnie uruchamiane są nieliczne mechanizmy obronne, jak na przykład transkrypcja białek szoku cieplnego. Zwiększoną ilość tych białek wykrywa się w komórkach cewki proksymalnej noworodków, które przeżyły epizod asfiksji. Prawdopodobnie białka te pełnią ważną rolę w procesie odnowy cytoszkieletu komórkowego po przebytym epizodzie AKI po niedotlenieniu [36, 37].

Faza regeneracji i powrotu do funkcji zależy od czynników wzrostowych: nabłonkowego (EGF), insulinopodobnego (IGF-1), transformującego (TGF-alfa), fibroblastowego (FGF) oraz hepatocytarnego (HGF). Uszkodzone komórki cewki odbudowują swą populację z proliferujących komórek nabłonkowych i rezydujących nerkowo- specyficznych komórek pnia. Do niedawna sądzono, że powrót funkcji narządu świadczyć może o pełnej regeneracji nerki. Według nowych badań, powrót funkcji nerek może być jedynie częściowy, a morfologiczne oraz fizjologiczne zmiany w nerce po epizodzie AKI mogą prowadzić do schyłkowej niewydolności w późniejszym okresie [36, 38, 39].

1.1.3. Mechanizm powstawania niewydolności nerek w przebiegu sepsy

Według badań Schriera i Wanga, niewydolność nerek występuje w 19% przypadków sepsy późnej o łagodnym przebiegu, w 23% postaci sepsy o ciężkim obrazie klinicznym i aż w 51% stanów wstrząsu septycznego [40].

U podłoża patomechanizmu uszkodzenia w przebiegu sepsy leży nadmierna odpowiedź zapalna układu odpornościowego. Dysregulacja układu immunologicznego sprzyja przestrojeniu odpowiedzi na fenotyp prozapalny. Do silniejszej reakcji zapalnej predysponują czynniki genetyczne, takie jak kombinacja polimorfizmu genów TNF alfa, IL-1b, IL-6 i IL-10. W dodatku, w świetle nowych badań genetycznych u noworodków z sepsą, powyższy polimorfizm może predysponować do rozwoju ostrej niewydolności nerek w trakcie infekcji [41].

Do rozwoju AKI w przebiegu sepsy przyczynia się w głównej mierze efekt cytotoksyczny mediatorów zapalnych oraz zaburzenia mikrokrażenia, choć nie bez znaczenia pozostają epizody hiperglikemii i nefrotoksyczność leków przeciwbakteryjnych [42]. Związek pomiędzy krążącymi w osoczu mediatorami zapalnymi, a ciężkością uszkodzenia nerki potwierdzają wyniki

eksperymentów prowadzonych na modelach zwierzęcych oraz badania wykonane u pacjentów z sepsą, bądź też będących po oparzeniu dużej powierzchni ciała [43]. Do najczęściej wymienianych molekuł prozapalnych w sepsie, odpowiadających za uszkodzenie nerki, należą bakteryjne endo- i egzotoksyny, peptydoglikan, lipopolisacharyd oraz cytokiny prozapalne takie jak TNF alfa, Il-1 [44, 45, 46].

Pod wpływem obecności mediatorów zapalnych i pogłębiającej się hipoksji w korze i przykorowym obszarze rdzenia nerki zachodzą zmiany w mikrokrażeniu. Dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń. Cytokiny prozapalne nasilają aktywację leukocytów, które przylegają do uszkodzonego śródbłonna. W związku z zaburzeniem funkcji śródbłonna naczyń zmniejsza się produkcja substancji rozszerzających naczynia takich jak NO, PGE₂, acetylocholina, co nasila skurcz tętniczek w odpowiedzi na endotelinę, adenozyne, leukotrieny i tromboksan. Skurcz naczyń prowadzi do ischemii, a zaburzenia gry naczyniowej do reperfuzji. Po epizodzie reperfuzji w trakcie infekcji produkowane są reaktywne formy tlenu takie jak: anion nadtlenkowy, rodnik hydroksylowy, nadtlenek wodoru, rodnik peroksyazotowy. Przyczyniają się one do uszkodzenia nerki, ponieważ utleniają grupy aminowe i zmieniają strukturę białek, DNA oraz lipidów [47]. Te zmiany uruchamiają procesy opisane powyżej - czyli martwicę i apoptozę.

Rozpad cytoszkieletu komórek, utrata ich polarności oraz ich złuszczenie do światła cewek prowadzi do wstecznego odpływu przesączu do przestrzeni Bowmana. Wtedy dochodzi do zaburzenia czynności cewek [48, 49].

1.2. Trudności diagnostyczne w OUszN/ ONN u noworodków.

1.2.1. Ograniczenia diagnostyczne w OUszN/ ONN u wcześniaków

Metody oceny funkcji nerek. Nieprawidłowości funkcjonowania nerek i wynikające z tego zmiany gospodarki wodno- elektrolitowej, mogą pojawić się po urodzeniu jako konsekwencja zaburzeń występujących w okresie życia wewnątrzmacicznego. Wnikliwą obserwację należy prowadzić już podczas trwania ciąży, zwłaszcza w przypadku zażywania przez matkę leków takich jak inhibitory angiotensyny, indometacyna, bądź też wtedy, gdy u płodu występuje mało- i wielowodzie, obrzęk, zespół transfuzji pomiędzy płodami bliźniaczymi, agenezja, hipoplazja lub dysplazja nerek. Po urodzeniu metody diagnostyki opierają się na obrazowaniu

ultrasonograficznym i oznaczaniu parametrów homeostazy wodno-elektrolitowej: stężenia sodu, potasu, wapnia, jonów wodorowęglanowych oraz kreatyniny w osoczu i w moczu, a także - ocenie masy ciała dziecka i dokładnej analizie diurezy. Rozstrzygnięcie, czy dane pozyskane w trakcie obserwacji klinicznej świadczą o niewielkiej dysfunkcji, czy głębokiej patologii nie jest łatwe. Na każdy z obserwowanych parametrów ma wpływ wiele czynników związanych z stopniem dojrzałości noworodka, niedoborem masy ciała, dobą życia, czy też współistniejącymi dodatkowymi chorobami.

RBF- nerkowy przepływ krwi. Przepływ krwi przez nerki u noworodka jest relatywnie mniejszy niż u dorosłych. U płodu wynosi on 2-3% rzutu serca i wzrasta do 6-18% w ciągu pierwszego miesiąca po urodzeniu, podczas gdy u dorosłych RBF stanowi do 1/4 rzutu serca. W trakcie dojrzewania mechanizmów homeostazy, zmiany hormonalne w układzie renina – angiotensyna - aldosteron, powodują stopniowe obniżanie się oporu naczyń w łożysku nerkowym i wzrost przepływu krwi przez nerki. Dystrybucja krwi w łożysku naczyniowym nerek u przedwcześnie urodzonych noworodków nie jest równomierna we wszystkich obszarach narządu. U niedojrzałych noworodków przepływ krwi jest większy w zewnętrznych rejonach kory nerki w porównaniu do jej części przyrdzeniowych. Ocena RBF u noworodków jest trudna, jako że wiarygodne metody pomiaru takie jak; angiografia, czy termodylucja, charakteryzują się zbyt dużą inwazyjnością, by stosować je w celach diagnostycznych [50]. Najpowszechniej stosowaną metodą obrazową oceny rzutu serca i przepływu krwi w naczyniach nerkowych jest badanie ultrasonograficzne z wykorzystaniem zjawiska Dopplera. Dostępność wielu innych nowoczesnych metod obrazowych tj. BOLD MRI (blood oxygenation level dependent MRI), obrazowanie T1 MRI, PET ogranicza się jedynie do ich wykorzystania w badaniach eksperymentalnych [51]. Wobec tego, pośrednią metodą mierzenia RBF pozostaje oznaczenie klirensu PAH (kwasu paraaminohipurowego). Jednakże niewielkie nerkowe wydzielania paraaminohipurynianu u noworodków skutkuje tym, że do 3 miesiąca życia klirens PAH jedynie w 60% odzwierciedla ERPF (efektywny przepływ osocza przez nerki).

Filtracja kłębuszkowa GFR (glomerular filtration rate). W codziennej praktyce klinicznej jako wskaźnika filtracji kłębkowej używa się oznaczeń stężeń kreatyniny w osoczu i jej klirensu. Do obliczenia klirensu kreatyniny stosuje się wzory Schwartza i wsp, ze szczególnym zwróceniem uwagi na właściwy dobór współczynnika „k” (Wzór 1.):

$$GFR = \frac{k \times L}{P_{kr}} \quad (ml / min / 1,73 m^2)$$

Gdzie: k - dla noworodków urodzonych o czasie 0,45

dla urodzonych przedwcześnie 0,33

dla niemowląt 0,55

L - długość ciała w cm ,

P_{kr} - stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl .

Wzór 1. GFR.

Kreatynina powstaje w trakcie metabolizmu fosfokreatyny w mięśniach i jest wydalana z moczem. W chwili narodzin stężenie kreatyniny w osoczu noworodka odzwierciedla stężenie tej substancji w organizmie matki, gdyż przechodzi ona łatwo przez łożysko. Dlatego pomiar stężenia kreatyniny nie powinien być miarą funkcji nerki u noworodka w pierwszych chwilach po urodzeniu [52, 53]. Następnie stężenie kreatyniny zmienia się w zależności od relacji szybkości jej metabolizmu w mięśniach do stopnia wydalania przez nerki. Klirens kreatyniny jest zależny od wieku ciążowego i zmienia się w kolejnych dniach życia. Stężenie jej narasta w osoczu przez pierwsze doby życia i następnie obniża się przez okres 2-3 tygodni [4]. W pierwszym tygodniu życia stężenie kreatyniny jest mało przydatnym parametrem oceny GFR, gdyż cewkowa reabsorpcja kreatyniny w niedojrzałej nerce może powodować wzrost jej stężenia w osoczu [54, 55].

Zatem wzrost stężenia kreatyniny w pierwszych dobach po urodzeniu w surowicy nie musi świadczyć o niewydolności nerek. Jednak - mimo tych niedoskonałości - u wcześniaków, u których podejrzewa się niewydolność nerek, spowodowaną zaburzeniami napięcia ścian naczyń (ATN) codziennie ocenia się stężenie kreatyniny w osoczu i odnosi do opracowanych norm dla grup noworodków przedwcześnie urodzonych, gdyż według niektórych publikacji, ONN może być rozpoznana nawet w pierwszych 5 dobach życia na podstawie podwyższonego stężenia kreatyniny, jeżeli szybkość narastania wynosi co najmniej 43 $\mu\text{mol}/\text{dobę}$ [3, 56] . Klirens kreatyniny wzrasta w ciągu kolejnych tygodni życia noworodka i wzrost ten koreluje dodatkowo także ze średnim ciśnieniem tętniczym krwi. Na zmniejszenie GFR może wpływać wiele

czynników, takich jak zespół zaburzeń oddychania, wentylacja mechaniczna, czy stosowanie żywienia parenteralnego. Zmniejszenie GFR w trakcie prowadzenia wentylacji mechanicznej obserwuje się jednak częściej, wtedy, gdy pacjent demonstruje równocześnie objawy hipowolemii.

Diagnostyka ONN u przedwcześnie urodzonych noworodków jest trudniejsza, ponieważ symptomy kliniczne nie są charakterystyczne lub pojawiają się dopiero wtedy, gdy nerka jest już istotnie uszkodzona. Oliguria nie jest stałym objawem w ONN [57], a prawidłowa diureza nie wyklucza niewydolności nerek w okresie noworodkowym. Szacuje się, że ONN bez towarzyszącej oligurii występuje u 33% do 50% noworodków, zwłaszcza po przebytym niedotlenieniu okołoporodowym [58].

Często skąpomocz może wynikać z innych stanów patologicznych, takich jak na przykład nieprawidłowe wydzielanie ADH i wymaga ścisłego zdefiniowania, gdyż u części noworodków mogą fizjologicznie wystąpić krótkie okresy oligurii, które ustępują spontanicznie [59]. Inne objawy jak brak pourodzeniowego ubytku wagi, ciężka hiponatremia ($\text{Na} < 130 \text{ mmol/l}$), kwasica metaboliczna lub hiperkaliemia są zazwyczaj późną konsekwencją zaistniałej niewydolności nerek. Zaś parametry takie jak stężenie mocznika w surowicy $> 40 \text{ mg/dl}$ czy stężenie azotu mocznikowego (BUN) $> 20 \text{ mg/dl}$ nie powinny być powszechnie rozpatrywane, gdyż na ich wielkość ma wpływ wiele czynników pozanerkowych.

Według wielu autorów rozpoznanie niewydolności nerek należy nadal opierać na stwierdzeniu utrzymującego się stężenia kreatyniny w surowicy krwi powyżej $1,5 \text{ mg/dl}$ (130 umol/l), co odpowiada spadkowi GFR do wartości niższej niż 50% [60, 61].

O niewydolności nerek świadczy także dobowe narastanie stężenia kreatyniny w surowicy po 4 dobie życia o 22 umol/l/ dobę [7].

Nowsze opracowania dotyczące diagnostyki ONN u noworodków z ekstremalnie małą urodzeniową masą ciała sugerują, że należy odnosić stężenie kreatyniny równocześnie do wartości referencyjnych dla określonego wieku płodowego oraz doby życia [62].

Wskaźniki uszkodzenia cewek nerkowych. W diagnostyce wykorzystuje się określone oznaczenia substancji i elektrolitów w moczu, których zmiany stężenia mogą sugerować uszkodzenie cewek proksymalnych nerek noworodka.

Jedną z powyższych metod jest wyliczenie frakcjonowanego wydzielania sodu (FeNa%). Oznacza ono frakcję sodu filtrowanego w kłębuszku, który jest następnie wydany z moczem, a obliczenie przeprowadza się według wzoru 2.:

$$FeNa\% = (U_{Na} : S_{Kr}) : (U_{Kr} : S_{Na}) \times 100\%$$

Gdzie: U_{Na} i U_{Kr} - stężenia sodu i kreatyniny w moczu,

S_{Kr} i S_{Na} - stężenie kreatyniny i Na w surowicy.

Wzór 2. Frakcjonowane wydzielanie sodu.

W pierwszych dniach po urodzeniu wartość FeNa% oraz stężenie Na^+ w moczu przejściowo wzrasta, a następnie obniża się w kolejnych dobach życia.

Wartości FeNa% wynoszą około 3% u wcześniaków urodzonych w 31 tygodniu życia płodowego, a u mniej dojrzałych noworodków mogą przekraczać 6%. I tak na przykład średnie stężenie Na w moczu o ciężarze właściwym moczu < 1015 i osmolarności moczu < 400 mOsm/l wynosi 40-60 mEq/l. Frakcjonowane wydzielanie sodu jest wskaźnikiem często używanym w ocenie niewydolności nerek u pacjentów ze zmniejszoną diurezą a oznaczenie tej wartości pozwala rozróżnić przednerkową niewydolnością nerek od niewydolności z uszkodzeniem cewek nerkowych [7].

Zmniejszenie wydalania moczu w przednerkowej niewydolności nerek to reakcja na niedokrwienie narządów, powodująca produkcję moczu o wysokiej osmolarności, ze zwiększonym stężeniem mocznika, kreatyniny, a obniżonym stężeniem sodu. W przypadku oligurii występującej w przebiegu ostrej kanalikowej niewydolności nerek mocz w swym składzie niewiele różni się od przesącza kłębuszka, a to z powodu niezdolności cewki do reabsorpcji zwrotnej. Wartość FeNa% przy nieuszkodzonych cewkach nerkowych zwykle wynosi mniej niż 3%, podczas gdy w ATN często przekracza 10%. Rozpoznanie różnicowe pomiędzy postacią przednerkową i nerkową niewydolności nerek determinuje dalsze postępowanie, a zatem diagnostyka powinna być szybka i precyzyjna. Niestety w grupie wcześniaków zarówno wartości FeNa% jak i drugiego wskaźnika moczowego- RFI (obliczany według wzoru 3. podanego poniżej) charakteryzują się niską specyficznością i czułością [41, 60] i to nie tylko ze względu na fizjologiczną natriurezę w pierwszym okresie życia. Wpływ na

nadmierne wydalanie Na z moczem mają także takie czynniki jak glikozuria, podawane leki - diuretyki, zwłaszcza furosemid, mannitol, leki inotropowe, czy kontrasty radiologiczne.

$$RFI = U_{Na} \times \left(\frac{S_{kr}}{U_{kr}} \right)$$

gdzie: U_{Na} i U_{kr} - stężenia sodu i kreatyniny w moczu,

S_{kr} - stężenie kreatyniny w surowicy.

Wzór 3. RFI.

Inne metody oceny funkcji cewek nerkowych polegają na oznaczaniu w moczu stężenia wydzielanego białka, oznaczaniu obecności enzymów cewkowych takich jak N-acetyl-beta-D-glukosamidaza (NAG), $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) czy RBP (retinol-binding protein). To ostatnie białko wraz z poziomem mioglobiny w moczu wydają się być lepszym wskaźnikiem niż NAG i może służyć w różnicowaniu przejściowej dysfunkcji cewki nerkowej u wcześniaków od ATN [63, 64]. Monitorowanie w moczu stężeń powyższych markerów uszkodzenia nerek jest niewystarczające, gdyż niewiele mówi o stopniu zaawansowania uszkodzenia, a w przypadku noworodków brak jest wartości referencyjnych.

Również nowsze markery wczesnego uszkodzenia nerek, takie jak: KIM1 (kidney injury molecule 1; Il 18 ; Na^+/H^+ exchanger isoform 3; UNAG (wydalana z moczem N-moczowa β glukozaminidaza); metaloproteinaza 9 [65, 66, 67, 68, 69] nie są przydatne w codziennej diagnostyce laboratoryjnej w neonatologii. Wykorzystywane są one zazwyczaj w badaniach eksperymentalnych, natomiast brak jest badań klinicznych u noworodków. Przy pomocy oznaczania tych czynników nie zawsze można jednoznacznie określić zaawansowania uszkodzenia nefronu i zdecydować o dalszej terapii. Ponadto na aktywność niektórych z powyższych molekuł, jak na przykład wymiennika Na^+/H^+ , ma wpływ u wcześniaków między innymi TRH oraz podawane prenatalnie glikokortykoidy.

Większość powyższych markerów oznaczana jest w moczu, a zatem u pacjentów, u których występuje zmniejszona diureza lub wręcz anuria często trudno uzyskać odpowiednią ilość materiału do analizy stężeń lub aktywności tych czynników. Toteż substancje, których stężenie oznaczane jest w surowicy mają szczególne znaczenie w diagnostyce uszkodzenia nerek.

W surowicy oznaczane są jedynie cystatyna C oraz NGAL [67, 70, 71]. Cystatyna C jest czułym,

wcześnie występującym wskaźnikiem spadku GFR. Ten inhibitor proteazy cysteinowej produkowany jest w stałym stężeniu przez wszystkie komórki jądrzaste organizmu i podlega filtracji a następnie reabsorpcji i katabolizmowi. Cystatyna C nie jest wydzielana przez komórki cewki. W przypadku uszkodzenia nerek jej poziom narasta zwykle o 2 dni wcześniej niż stężenie kreatyniny. Przydatność tego oznaczenia zmniejsza się przy zapaleniu i marskości wątroby [72, 73].

W uszkodzeniu nerki najwcześniej, bo już po 2 godzinach narasta stężenie NGAL oraz interleukiny 18, której podwyższenie stężenia obserwuje się po 12 godzinach od momentu dysfunkcji nerki [74, 75].

Z oznaczaniem wymienionych powyżej substancji wiąże się duże nadzieje diagnostyczne, jednak ich wykorzystanie w codziennej praktyce ze względu na koszty, brak szerszych opracowań popartych dowodami opartymi na EBM oraz brak wartości referencyjnych, nie jest powszechne. Mimo znaczącego postępu w diagnostyce laboratoryjnej, stosowanie klasycznych markerów OU szN/ ONN nadal okazuje się niewystarczające do wczesnego wykrycia niewydolności nerek. Przyjęcie i powszechne stosowanie kryteriów skali RIFLE może w przyszłości ułatwić wczesną diagnostykę dysfunkcji nerek, a także umożliwić opracowanie odpowiednich strategii postępowania.

Ocena USG nerek noworodka. Diagnostyka ultrasonograficzna, jako najbardziej dostępna w codziennej praktyce jest nieodzowna, zwłaszcza w rozpoznaniu przyczyny pozanerkowej ostrej niewydolności nerek oraz stwierdzeniu obecności wrodzonych wad układu moczowego. Zmiany obrazu ultrasonograficznego nerek w przebiegu ostrej niewydolności nie są charakterystyczne, jednakże stwierdzane odstępstwa od obrazu prawidłowego mogą pośrednio świadczyć o przyczynie zaburzeń funkcjonowania nerki. Powiększenie narządu może wystąpić we wstępnej fazie uszkodzenia nerki oraz w torbielowatości. Mniejsze od prawidłowych wymiary sugerują hipoplazję narządu. Wzrost echogeniczności obszaru kory przy prawidłowym zróżnicowaniu korowo-rdzeniowym towarzyszy niedokrwiennej niewydolności nerek, zaś zatarte zróżnicowanie korowo-rdzeniowe może świadczyć o zakrzepicy żył nerkowych, martwicy kory lub rdzenia, recesywnym typie torbielowatości, ciężkiej dysplazji czy też o odmiedniczkowym zapaleniu nerek spowodowanym infekcją *Candida albicans*. Obraz hiperechogennych piramid występuje w nefrokalcinurii oraz ostrej martwicy cewek, brodawek nerkowych, czy w torbielowatości rdzenia

nerki [76, 77, 78].

1.2.2. Definiowanie dysfunkcji nerek. Skala RIFLE.

Już samo zdefiniowanie ostrej niewydolności nerek nastręcza trudności. W literaturze można odnaleźć około 30 definicji niewydolności nerek [79]. Klasycznie jako ONN (ang. *acute renal failure*; ARF) określano gwałtowne zmniejszenie GFR, które powoduje utratę zdolności nerek do zachowania homeostazy ustrojowej. Obecnie wprowadzony został termin ostrego uszkodzenia nerki (ang. *acute kidney injury* - AKI) [80]. Silny nacisk kładzie się na wykrycie dysfunkcji nerek w chwili, gdy możliwe jest jeszcze zapobieganie utrwalonemu uszkodzeniu. W piśmiennictwie opisującym AKI w populacji dorosłych pacjentów, różnice dotyczą częstości, śmiertelności i sposobów optymalnej terapii [68, 80]. Aby zlikwidować rozbieżności wynikające z różnic raportowania i diagnozowania, zespół ekspertów ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) w 2004 roku wprowadził jednolite kryteria rozpoznania ONN [79]. Zaproponowano skalę oceny stopnia dysfunkcji nerek RIFLE (akronim wyrazów ang. *Risk, Injury, Failure, Loss of function, End-stage kidney disease*), która charakteryzuje się wysoką czułością. Kryteria RIFLE pozwalają na zdiagnozowanie dysfunkcji nerek, zarówno wtedy, gdy można zapobiec jej dalszemu postępowaniu (poziom „R” - ryzyka), po wystąpieniu uszkodzenia (poziom „I” - uszkodzenie nerek), jak i w chwili utrzymującej się już niewydolności tych narządów (poziom „F” - niewydolność nerek). Trzy pierwsze stopnie tej klasyfikacji dotyczą zaawansowania choroby i jej ciężkości, dwa ostatnie („L” - *loss of function*, „E” - *end stage kidney disease*) określają rokowanie. Wyjątkową cechą klasyfikacji RIFLE jest to, że rozróżnia ona stadia OUsZn i ONN, wykorzystując najpowszechniejsze i najprostsze w praktyce lekarskiej testy takie jak stężenie kreatyniny w surowicy i diurezę godzinową w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Jednak istnieją pewne ograniczenia klasyfikacji. Pomiar stężenia kreatyniny w surowicy, najczęściej używany do oszacowania GFR, ma niską czułość i swoistość w AKI. Stężenie kreatyniny może wzrastać zarówno podczas wstępnej fazy uszkodzenia, jak i w fazie powrotu funkcji nerki. W populacji noworodków parametr ten nastręcza dodatkowych trudności interpretacyjnych, związanych z różnicami w stężeniu kreatyniny w zależności od wieku płodowego, doby życia i masy ciała. Zaś kryterium oparte na ocenie ilości wydalonego moczu jest limitowane faktem, że nawet ciężka ONN może nie manifestować się oligurią.

Kryterium oparte na oznaczeniu kreatyniny w osoczu, klirensu kreatyniny i obserwacji tendencji

zmian dobowych można stosować łącznie z kryterium związanym z mierzeniem diurezy lub oba kryteria rozpatrywać niezależnie. Natomiast o klinicznej wartości skali decyduje łączna, jednoczasowa analiza parametrów. Szczegółowe kryteria klasyfikacji RIFLE przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Kryteria RIFLE ostrej dysfunkcji nerek w populacji pacjentów dorosłych.

	Kryterium filtracji kłębuszkowej	Kryterium objętości moczu	
Ryzyko <i>Risk</i>	Wzrost S kr >1,5x lub obniżenie GFR o >25 % lub bezwzględne zwiększenie S kr o $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 umol/l)	Uo <0,5 ml/kg mc/h przez 6 h	Wysoka czułość
Uszkodzenie <i>Injury</i>	Wzrost S kr >2x lub obniżenie GFR o >50%	Uo <0,5 ml/kg mc/h przez 12 h.	
Niewydolność <i>Failure</i>	Wzrost S kr >3 x lub obniżenie GFR o >75%	Uo <0,5 ml/kg mc/h przez 24 h lub anuria przez 12h.	Wysoka specyficzność
Utrata funkcji <i>Loss of function</i>	Utrzymująca się ostra niewydolność nerek- całkowita utrata funkcji nerek przez >4 tyg.		
Schyłkowa niewydolność <i>ESRD</i>	Terminalna choroba nerek.		

S kr - stężenie kreatyniny, GFR - filtracja kłębuszkowa, Uo - diureza godzinowa.

Klasyfikacja RIFLE już doczekała się modyfikacji wprowadzanej przez Acute Injury Network (AKIN). Wprowadzono kryteria ciężkości AKIN i obniżono stężenie kreatyniny, przy którym rozpoznaje się stopień pierwszy, niemniej według ocen retrospektywnych ANZICS (Australia and New Zealand Intensive Care Society) ta modyfikacja nie ma przewagi nad klasyczną skalą RIFLE w rozpoznawaniu niewydolności nerek u pacjentów dorosłych [82, 83].

1.2.3. Klasyfikacja RIFLE w modyfikacji pRIFLE oraz możliwości zastosowania skali u noworodków przedwcześnie urodzonych.

Klasyfikację RIFLE stworzono w 2004 roku. Została ona zastosowana w ocenie pacjentów dorosłych i zweryfikowana w praktyce klinicznej i badaniach naukowych [84]. W populacji dzieci skala ta nie jest jeszcze w chwili obecnej powszechnie stosowana [85, 86].

Jedynie Akcan-Arikan i wsp. podjęli próbę modyfikacji kryteriów RIFLE w ocenie dysfunkcji nerek u niemowląt i dzieci starszych [87]. Tabela 2. przedstawia tę modyfikację.

Tabela 2. Kryteria RIFLE zmodyfikowane dla populacji dziecięcej - pRIFLE.

	Szacowany klirens kreatyniny	Objętość moczu
Ryzyko <i>Risk</i>	Obniżenie o >25 %	<0,5 ml/kg mc/h przez 8 h
Uszkodzenie <i>Injury</i>	Obniżenie o >50%	<0,5 ml/kg mc/h przez 16 h.
Niewydolność <i>Failure</i>	Obniżenie o >75% lub <35 ml/min/1,73m ²	<0,3 ml/kg mc/h przez 24 h lub anuria przez 12h.
Utrata funkcji <i>Loss of function</i>	Utrzymująca się ostra niewydolność nerek - całkowita utrata funkcji nerek przez >4 tyg.	
Schyłkowa niewydolność nerek <i>ESRD</i>	Niewydolność nerek >3 mies z uzależnieniem od terapii nerkozastępczej	

Dotychczas nie było badań, które oceniałyby stopień dysfunkcji nerek u noworodków według kryteriów RIFLE lub pRIFLE.

Ze względu na zwiększoną częstość występowania niewydolności nerek w okresie noworodkowym, w przebiegu stanów chorobowych lub będącej wynikiem niedojrzałości, wydaje się zasadnym poszukiwanie możliwie jak najczulszej skali oceniającej niewydolność nerek w tej grupie pacjentów.

1.3 Leczenie OUśZN/ONN w przebiegu późnej sepsy.

Podstawą postępowania terapeutycznego u noworodka z infekcją uogólnioną, u którego ryzyko uszkodzenia wielonarządowego wzrasta, jest jak najwcześniej rozpoczęta diagnostyka i poprawa przepływu krwi przez życiowo ważne narządy. W sposób ciągły należy monitorować podstawowe parametry życiowe, stan nawodnienia, elektrolitemię oraz gospodarkę kwasowo-zasadową. Ocenia się także parametry metabolizmu, stanu odżywienia, aby, w zależności od wyników obserwacji i stanu klinicznego modyfikować terapię. Niezwykle istotne w trakcie leczenia sepsy jest oznaczanie biochemicznych wykładników infekcji oraz parametrów krzepnięcia. Wdrożenie odpowiedniej antybiotykoterapii, wyrównanie wolemii, zaburzeń koagulologicznych może zapobiegać spadkowi ciśnienia tętniczego krwi z redystrybucją przepływu krwi i ischemią nerek [88].

W celu podwyższenia nerkowego przepływu krwi w farmakoterapii używa się dopaminy. Powszechne w oddziałach intensywnej terapii jest stosowanie tzw. „dawki nerkowej” dopaminy ($0,5 \mu\text{g/kg/min}$ do $3-5 \mu\text{g/kg/min}$), która ma poprawiać przepływ krwi przez nerki po epizodzie niedokrwienia. Choć dopamina wydaje się zwiększać RBF poprzez wazodylatację naczyń oraz zwiększa produkcję moczu dzięki wywoływaniu natriurezy, to nie przeprowadzono do tej pory badań, które udowodniłyby jej wpływ na zmniejszenie konieczności terapii nerkozastępczej lub poprawę przeżywalności u pacjentów z AKI [89, 90]. Wykazano natomiast w grupie pacjentów dorosłych, że niskie dawki dopaminy nie działały ochronnie na nerki w trakcie ich dysfunkcji [91]. Według badań ANZICS, dopamina nie rozszerza skutecznie naczyń w tzw. dawce nerkowej [92, 93] a działanie wazokonstrykcyjne zdaje się pojawiać już przy dawce $5 \mu\text{g/kg/min}$. Ponadto dopamina jako nieselektywny agonista receptorów, D₁, D₂ oraz alfa- i beta-adrenergicznych poprawia jedynie przepływ przez korę nerki bez istotnego wpływu na ukrwienie rdzenia. Lekiem, który skuteczniej od dopaminy rozszerza naczynia tętnicze nerkowe jest fenoldopam. Ta pochodna dopaminy, działa wybiórczo na postsynaptyczne receptory D₁ mięśni gładkich naczyń trzewnych, nerkowych, wieńcowych i mózgowych. Poprawia przepływ krwi w mniej odpornych na niedokrwienie nefronach warstwy przyrdzeniowej kory nerki noworodków. W dawce $0,1 \mu\text{g/kg/min}$ powoduje wzrost filtracji nerkowej i nie obniża ciśnienia tętniczego krwi [94]. Fenoldopam, jako analog dopaminy, przeciwdziała skurczowi tętniczek doprowadzających [95], a dzięki wybiórczemu powinowactwu do receptorów D₁, wpływa głównie na zwiększenie

perfuzji w okołodzeniowym obszarze kory nerkowej. Jest 6 krotnie mocniejszym od dopaminy wazodylatatorem naczyń nerkowych [96]. Stosowany był do tej pory w nadciśnieniu tętniczym i profilaktyce ONN po zabiegach kardiochirurgicznych. Podejmowano próby zastosowania fenoldopamu u noworodków ze zmniejszoną diurezą [97], jednak do tej pory nie przeprowadzano badań randomizowanych z próbą kontrolną, które mogłyby w zgodzie z zasadami EBM potwierdzić skuteczność takiego działania terapeutycznego w grupie przedwcześnie urodzonych noworodków.

Zastosowanie katecholamin w przebiegu sepsy w celu podniesienia tętniczego ciśnienia krwi może być niewystarczające i często pacjenci wymagają podaży kortykosteroidów.

Niejednokrotnie, aby wyrównać zaburzenia metaboliczne, elektrolitowe i wodne ustroju wymagane jest zastosowanie leczenia nerkozastępczego. Jednak możliwość przeprowadzenia procedur takich jak hemofiltracja, hemodializa i dializa otrzewnowa w grupie najmniej dojrzałych wcześniaków z ekstremalnie niską masą ciała jest często znacznie ograniczona.

Noworodki, które w trakcie niewydolności nerek ucierpiały z powodu utraty funkcji wielu nefronów, mimo wyleczenia ostrej niewydolności nerek są zagrożone w późniejszym okresie rozwojem przewlekłej niewydolności tych narządów. Z tego powodu wymagają dalszej obserwacji czynności nerek, ciśnienia tętniczego krwi i rozwoju somatycznego [4].

Wysoki odsetek niepowodzeń leczniczych wśród najciężej chorych noworodków, potwierdzony znaczącą śmiertelnością w sepsie powikłanej AKI, wynika między innymi z nieskuteczności standardowych metod terapii.

2. Założenia i cel pracy.

Celem głównym pracy były:

1. Ocena ciężkości, przebiegu i rokowania w ostrej niewydolności nerek u noworodków przedwcześnie urodzonych ze szczególnym uwzględnieniem uszkodzenia nerek występującego w trakcie sepsy późnej.
2. Analiza czynników podnoszących ryzyko zgonu i wpływających na rokowanie.

Celem dodatkowym była:

3. Próba adaptacji skali RIFLE do oceny stopnia uszkodzenia funkcji nerek w przebiegu sepsy późnej u noworodków urodzonych przedwcześnie.

3. Materiał i metodyka.

Badanie obserwacyjne dotyczyło przypadków niewydolności nerek w przebiegu sepsy późnej u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa CMUJ w Krakowie w latach 2004-2009.

3.1. Pacjenci

Noworodki, u których zdiagnozowano sepsę późną podzielono na dwie grupy: grupę badaną, składającą się z pacjentów, u których wystąpiła niewydolność nerek oraz grupę kontrolną, w której znalazły się noworodki z sepsą bez niewydolności.

Przedmiotem analizy w grupie badanej były noworodki, które spełniały następujące kryteria:

1. Dojrzałość **poniżej 36 tyg ciąży**;
2. Rozpoznanie **sepsy po 5 dobie życia**; na podstawie dodatniego posiewu krwi obwodowej bądź zespołu SIRS gdy stwierdzono podwyższenie wskaźników zapalnych: wartość stężenia CRP > 7 mg/l, stężenia PCT > 0,5 ng/dl oznaczenie ilościowe, obniżenie aktywności białka C < 10%, ATIII < 30%.
3. Stwierdzenie przynajmniej dwóch lub więcej następujących objawów klinicznych sepsy:
 - a. hipotensji: średnie ciśnienie skurczowe poniżej 10 percentyla dla wieku płodowego, z koniecznością stosowania dopaminy w dawce wyższej niż 5 ug/kg/min.
 - b. zaburzeń przepływu skórnego krwi, wydłużenia CRT (*capillary refill time*- czas napływu włosniczki) powyżej 3 sec.
4. Stwierdzenie oligurii (diureza < 1 ml/kg/godz), z następową obserwacją
 - a. podwyższenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi (powyżej 90 percentyla dla wieku płodowego oraz dnia życia- odniesienie do tabel referencyjnych Tabela 3.),
 - b. narastania stężenia kreatyniny w surowicy > 0,3 mg/dl (26,5 umol/l) na dobę,
 - c. obniżenia klirensu kreatyniny > 25%.

Dla potrzeb badania założono, że o niewydolności nerek świadczą wartości stężenia

kreatyniny w osoczu powyżej 90 percentyla przyjęte dla danej doby życia oraz wieku płodowego, szczegółowo podano wartości w Tabeli 3.

Dodatkowo, porównano powyższe kryterium z parametrami takimi jak utrzymujące się stężenie kreatyniny w surowicy krwi powyżej 1,5 mg/dl (130 μ mol/l) oraz narastanie po 4 d.ż. dobowego stężenia kreatyniny w surowicy o 22 μ mol/l/ dobę.

Podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 1,5 mg/dl odpowiadało spadkowi GFR do wartości mniej niż 50%.

Ograniczenia związane ze zmiennością wartości stężenia kreatyniny w pierwszym tygodniu życia nie dotyczyły badanych w tej pracy pacjentów, gdyż były to noworodki leczone z powodu późnej posocznicy, która wystąpiła po 5 dobie życia.

Tabela 3. Średnie stężenie osoczkowe kreatyniny (μ mol/l) (10 i 90 percentyl) w zależności od wieku płodowego (Hbd) podczas pierwszych 8 tygodni życia. Na podstawie [62].

Wiek	22-24 Hbd	25-26 Hbd	27-28 Hbd
Po urodzeniu	79 (59, 102)	77 (60,104)	76 (61,97)
12 h	95 (71,115)	91 (71,112)	88 (68,114)
24 h	106 (90,124)	103 (83,125)	99 (80, 120)
36 h	115 (98,140)	110 (85,134)	101 (80, 126)
48 h	118 (99,140)	112 (83, 141)	100 (82, 122)
Dzień 3	117 (97,145)	113 (79,140)	98 (80, 126)
Dzień 4	117 (96, 144)	111 (84,145)	96 (74, 123)
Dzień 7	112 (84, 151)	102 (63,133)	88 (69, 108)
Tydzień 2	110 (69,173)	84 (52,115)	74 (57, 94)
Tydzień 3	92 (61,132)	74 (49, 95)	63 (50, 77)
Tydzień 4	71 (53, 90)	67 (45, 83)	56 (44, 70)
Tydzień 5	70 (48, 97)	57 (41,72)	52 (43, 59)
Tydzień 6	55 (40, 70)	52 (36, 62)	48 (39, 57)
Tydzień 7	53 (41, 69)	48 (36, 60)	45 (38, 53)
Tydzień 8	51 (39, 72)	46 (31, 55)	44 (36, 52)

Do grupy kontrolnej włączono pacjentów, którzy spełnili kryteria opisane w punkcie 1 i 2 powyższej listy.

Kryteria wykluczające z badania:

1. Podejrzenie lub potwierdzenie obecności aberracji chromosomalnej;
2. Wrodzona wada nerek rozpoznana prenatalnie lub stwierdzana po urodzeniu.

3.2. Parametry analizowane

1. Wskaźniki infekcji:

- badanie bakteriologiczne krwi – rodzaj patogenu, który wywołał sepsę;
- stężenie CRP w surowicy krwi;
- stężenie PCT w surowicy krwi.

2. Parametry uszkodzenia nerek (według kryteriów RIFLE):

- ocena stężenia kreatyniny w surowicy krwi wykonywana codziennie w trakcie terapii sepsy;
- ocena stopnia narastania stężenia kreatyniny w ciągu doby;
- pomiar klirensu kreatyniny,
- pomiar diurezy godzinowej w 6, 12, 24 h leczenia sepsy.

3. Pozostałe parametry oceniane w trakcie terapii sepsy:

- badania gazometryczne krwi;
- ocena osmolarności osocza, stężenia mocznika w surowicy krwi;
- ocena stężenia elektrolitów Na, K, Cl w surowicy;
- badanie stężenia Na i białka w moczu, ocena frakcjonowanego wydzielania Na (FeNa%)
- monitorowanie parametrów życiowych: ciśnienia tętniczego krwi (metodą inwazyjną), saturacji krwi tętniczej (metodą nieinwazyjną).

Przed wypisem dziecka do domu wykonano badania opisane w punkcie 1. i 2. oraz dodatkowo wykonywano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i mózgu.

3.3. Punkty końcowe

3.3.1. Oceniano następujące **pierwotne** punkty końcowe:

1. Śmiertelność z powodów nerkowych i pozanerkowych.
2. Długość trwania fazy oligurii/anurii.
3. Wystąpienie wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej (MOF).
4. Wystąpienie ostrej niewydolności nerek na poziomie „R” (ryzyka); „I” (uszkodzenia nerek) oraz „F” (niewydolności nerek)
5. Wystąpienie niewydolności nerek na poziomie „L” (utrata funkcji nerki) lub „E” (schyłkowa faza niewydolności nerek) skali RIFLE. Konieczność zastosowania terapii nerkozastępczej (jeśli możliwa).
6. Konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej oraz średnia długość okresu wsparcia oddechowego.

3.3.2 Ocena częstości wtórnych punktów:

1. Przetrwałego przewodu tętniczego (PDA).
2. Wylewów śródczaszkowych (IVH III i IV stopnia).
3. Dysplazji oskrzelowo płucnej (BPD).

3.4. Metody statystyczne.

Analiza statystyczna wraz z graficzną prezentacją danych wykonana została przy użyciu oprogramowania PASW Statistics 17.0 (późniejsza wersja SPSS).

Wykonano opis statystyczny grup: badanej i kontrolnej wraz z porównaniem ich ze względu na kilka kryteriów. Dla zmiennych jakościowych zastosowano test „*chi-kwadrat*” Pearsona lub w przypadku niespełnienia założeń – dokładny test Fishera. Dla cech ilościowych użyto w pierwszej kolejności test t-Studenta, a przy niespełnieniu założeń – nieparametryczny test U Manna-Whitney’a.

Podobne kryteria wyboru testów zastosowano dla porównania grup pod względem częstości wystąpienia punktów końcowych.

Badając czynniki ryzyka wystąpienia zgonu wyliczono ilorazy szans (OR), w przypadku ilościowej zmiennej, jaką jest wartość CRP. Zastosowano do tego celu regresję logistyczną. Zmienne, które w analizach jednowymiarowych wpływały na wystąpienie zgonu analizowane zostały przy użyciu wielowymiarowej regresji logistycznej. Model pozwolił uznać część z nich jako nieistotne w przewidywaniu zgonu w ujęciu wielowymiarowym, a część - jako niezależne czynniki wystąpienia zgonu.

Związki pomiędzy parametrami skali RIFLE (czyli kryteriami obniżenia diurezy i spadku eGFR) a innymi metodami wykrywania niewydolności nerek badano przy użyciu „Dokładnego testu Fishera”. Wyliczono i porównano czułości i swoistości poszczególnych testów diagnostycznych.

4. Wyniki

4.1 Opis statystyczny grup: badanej i kontrolnej

Analizą statystyczną objęto dane dotyczące 80 noworodków przedwcześnie urodzonych z rozpoznaną sepsą. Grupę badaną o liczebności 39 stanowili pacjenci, u których w przebiegu sepsy późnej wystąpiła niewydolność nerek. Do grupy kontrolnej zaliczono 41 noworodków. Tabela 4. przedstawia szczegółowy statystyczny opis grup.

Tabela 4. Charakterystyka statystyczna grup badanej i kontrolnej.

	Grupa badana Liczebność N=39	Grupa kontrolna Liczebność N= 41	p-value
Płeć męska (%)	22 (56,4)	22 (53,7)	0,826
Wiek płodowy tyg.	26 (22-30) (22;36)#	28 (23-33) (23;33)#	0,105
Urodzeniowa masa ciała (g).	810 (460-1160) 834 (752-917)*	880 (440-1320) 951 (872-1030)*	0,052
Dodatni posiew (%)	33 (84,6)	40 (97,6)	0,054

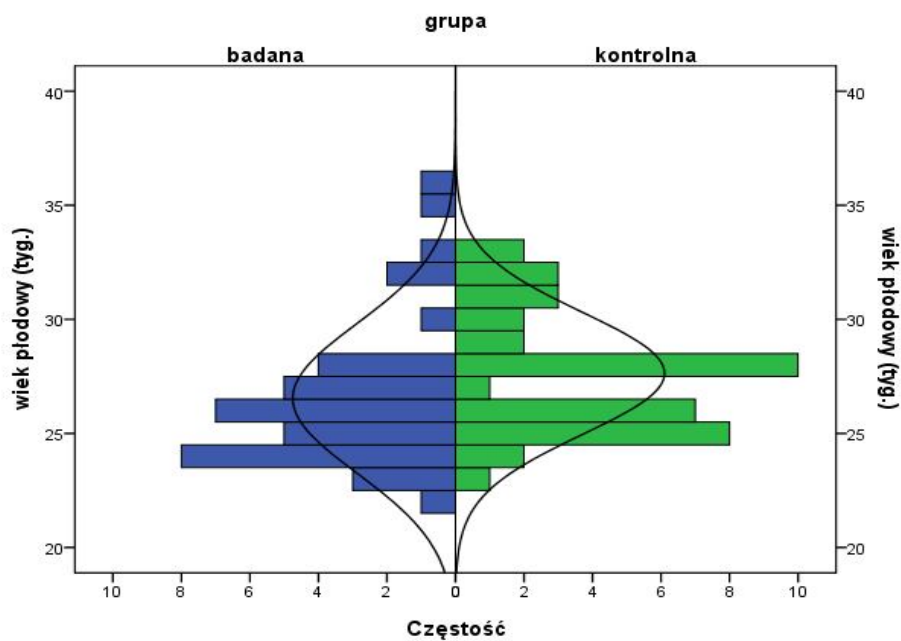
Zmienne ilościowe i porządkowe zostały wyrażone w postaci mediany i przedziałów międzykwartylowych.

#podano wartości maksymalne oraz minimalne

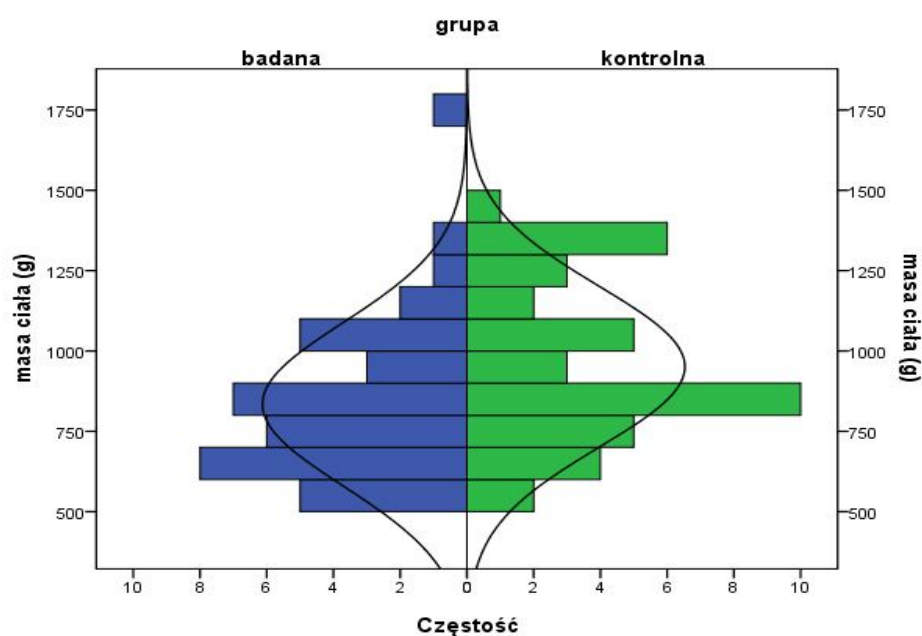
*Zmienne wyrażono jako średnią i 95% przedział ufności.

Cechy nominalne określono za pomocą liczności i % występowania w grupie.

Noworodki obu grup nie różniły się między sobą w sposób istotny statystycznie pod względem płci, wieku płodowego, urodzeniowej masy ciała oraz stwierdzenia dodatniego posiewu krwi, co przedstawione zostało graficznie na rycinach 1-4.

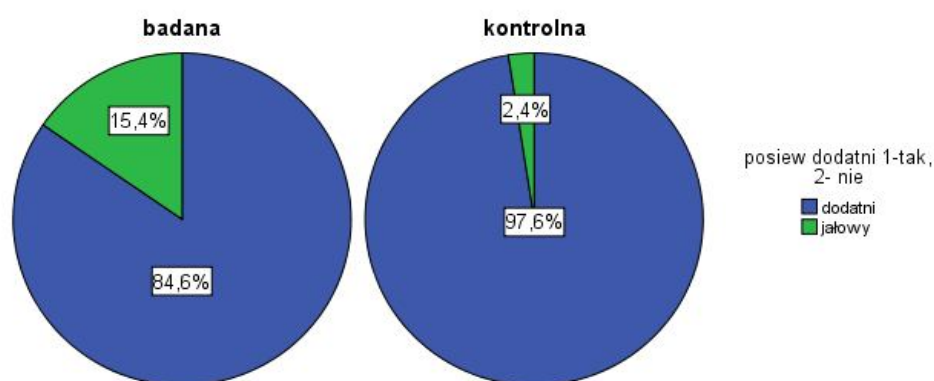


Ryc. 1. Rozkład wartości wieku płodowego z uwzględnieniem podziału na grupy badaną i kontrolną.

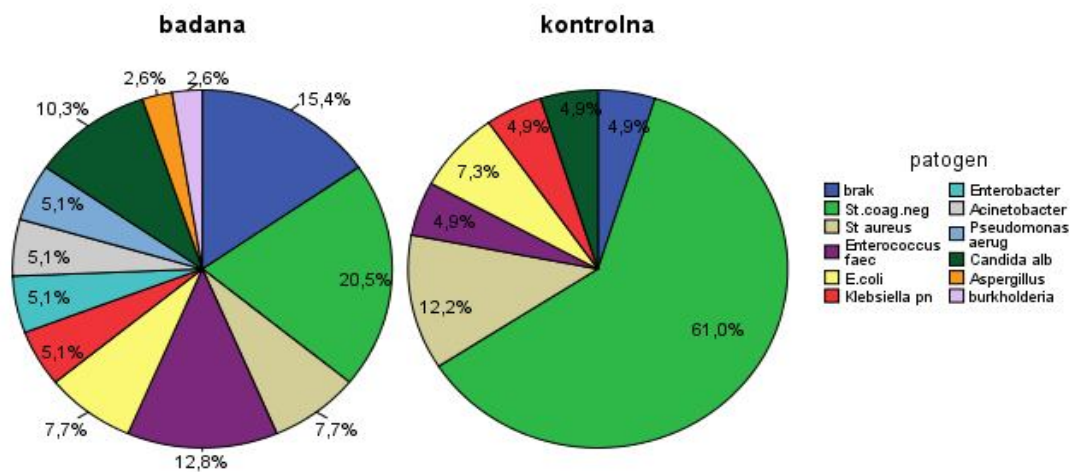


Ryc. 2. Rozkład wartości masy ciała z uwzględnieniem podziału na grupy badaną i kontrolną.

U 8 pacjentów (11,1%), w tym u 7 w grupie badanej i u jednego w grupie kontrolnej nie wyhodowano patogenu we krwi, niemniej na podstawie objawów klinicznych oraz stwierdzenia podwyższonych wskaźników stanu zapalnego, rozpoznano zespół uogólnionej reakcji zapalnej.



Ryc. 3. Częstość występowania dodatnich posiewów krwi potwierdzających sepsę w grupie badanej i kontrolnej.



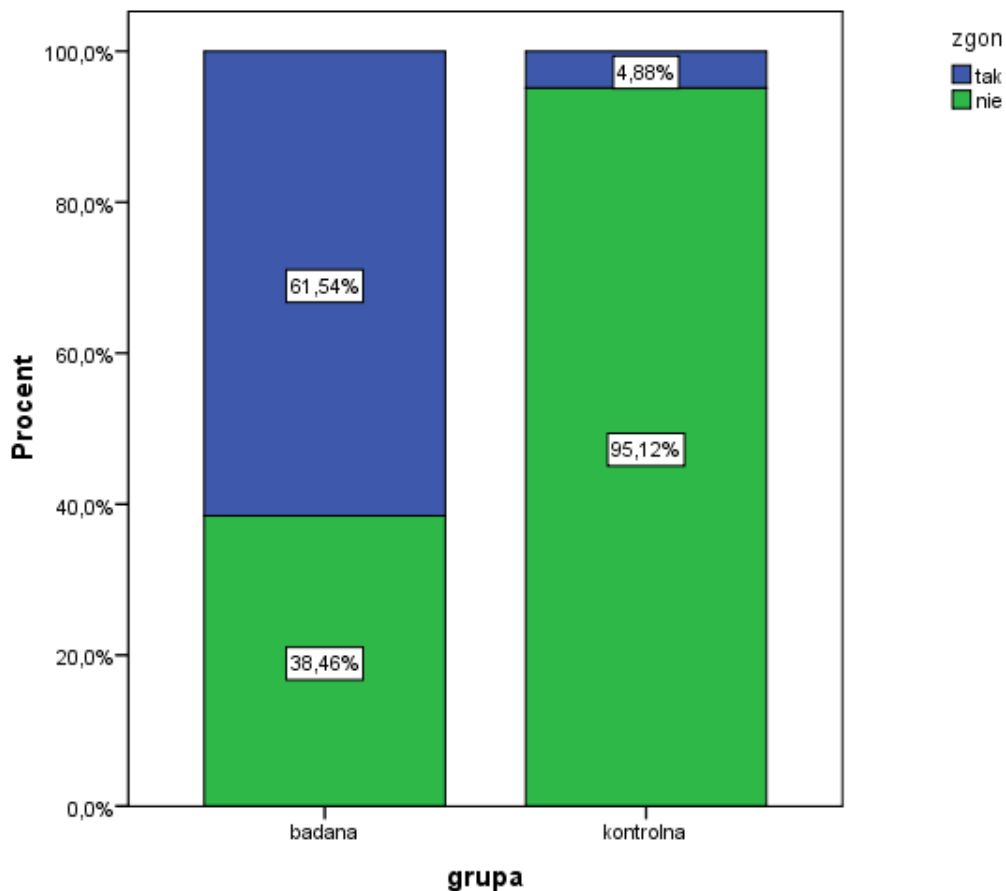
Ryc. 4. Częstość występowania patogenów w posiewach krwi w grupie badanej i kontrolnej.

4.2 Porównanie grup badanej i kontrolnej pod względem wystąpienia pierwotnych punktów końcowych

4.2.1. Analiza częstości zgonów

W obu grupach pacjentów zmarło 26 noworodków, co stanowi 32% badanej populacji. Śmiertelność w grupie badanej wynosiła 61,5% (24 noworodki), co stanowiło aż 92,3% umieralności w obu grupach. Natomiast w grupie kontrolnej zmarły 2 noworodki, co stanowiło 4,8% dla grupy i odpowiadało 7,7% śmiertelności ogółem. Różnica w umieralności w pomiędzy grupami była statystycznie istotna ($p < 0,001$). Powyższe dane przedstawiono na rycinie 5.

Wykazano, że wraz z występowaniem niewydolności nerek ryzyko zgonu wzrastało znamienne statystycznie. Dotyczyło to zarówno noworodków o masie ciała $< 1000\text{g}$ ($p < 0,001$) jak i o większej masie ($p = 0,032$). Stopień dojrzałości noworodków nie wpływał natomiast na tę zależność w sposób znamieny statystycznie ($p = 0,081$).



Ryc. 5. Częstość zgonu w grupie badanej i kontrolnej.

Zbadano także potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia zgonu, takie jak oliguria, konieczność stosowania dopaminy, furosemidu, katecholamin, ciśnienie tętnicze krwi poniżej 10 percentyla, rodzaj patogenu wywołującego sepsę i podwyższenie wartości wskaźników zapalnych. Dla każdego z nich obliczono iloraz szans (OR) z 95% przedziałem ufności (CI). Wyniki przedstawiały się następująco:

4.2.1.1 Oliguria

Przy wykorzystaniu jednowymiarowej analizy wpływu wykazano 36 krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w grupie noworodków, u których obserwowano obniżenie diurezy, w porównaniu do grupy noworodków, u których nie stwierdzono oligurii (tab.5).

Tabela 5. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu u noworodków w przypadku wystąpienia oligurii.

Ocena ryzyka			
	Wartość	95% przedział ufności	
		dolna	górna
Iloraz szans dla oligurii (OR)	36,364	4,583	288,515
Dla noworodków które zmarły	17,553	2,501	123,201
Dla noworodków które przeżyły	0,483	0,354	0,659
N ważnych obserwacji	80		

4.2.1.2 Dopamina

Konieczność stosowania dopaminy zwiększała prawdopodobieństwo występowania zgonu w sposób istotny statystycznie ($p < 0,001$), a iloraz szans dla tej zależności wynosił 42,5 (tab.6).

Tabela 6. Ocena prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w przypadku konieczności zastosowania w leczeniu dopaminy.

Ocena ryzyka			
	Wartość	95% przedział ufności	
		dolna	górna
Iloraz szans dla dopaminy	42,500	5,343	338,049
Dla noworodków które zmarły	19,444	2,768	136,581
Dla noworodków które przeżyły	0,458	0,328	0,637
N ważnych obserwacji	80		

4.2.1.3 Furosemid

W analizowanej grupie stwierdzono istotną zależność pomiędzy koniecznością zastosowania leków moczopędnych a wystąpieniem zgonu ($p < 0,001$). Stan kliniczny wymagający zastosowania furosemidu w trakcie terapii zwiększał ryzyko zgonu 17 razy (tab.7).

Tabela 7. Ocena ryzyka wystąpienia zgonu w przypadku stosowania furosemidu.

Ocena ryzyka			
	Wartość	95% przedział ufności	
		dolna	górna
Iloraz szans dla furosemidu	17,455	3,737	81,520
Dla noworodków które zmarły	8,870	2,248	34,999
Dla noworodków które przeżyły	0,508	0,371	0,695
N ważnych obserwacji	80		

4.2.1.4 Katecholaminy

Konieczność stosowania katecholamin takich jak noradrenalina lub adrenalina, zwiększała 14,57 razy prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu ($p < 0,001$). Ten statystycznie istotny związek ma kliniczne uzasadnienie, gdyż noworodki wymagające podaży katecholamin bądź kortykosteroidów w trakcie leczenia, to pacjenci o najcięższym przebiegu sepsy. (tab.8)

Tabela 8. Ocena ryzyka wystąpienia zgonu w przypadku stosowania katecholamin.

Ocena ryzyka			
	Wartość	95% przedział ufności	
		dolna	górna
Iloraz szans dla noradrenaliny/adrenaliny	14,571	3,606	58,886
Dla noworodków które zmarły	3,714	2,190	6,301
Dla noworodków które przeżyły	0,255	0,092	0,707
N ważnych obserwacji	80		

4.2.1.5 Wartość ciśnienia tętniczego poniżej 10 percentyla

Epizody hipotensji w przebiegu sepsy zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu 14,3 razy ($p < 0,001$) (tab. 9).

Tabela 9. Ocena ryzyka wystąpienia zgonu w przypadku stwierdzenia hipotensji.

Ocena ryzyka			
	Wartość	95% przedział ufności	
		dolna	górna
Iloraz szans dla ciśnienie poniżej 10 percentyla	14,300	4,220	48,460
Dla noworodków które zmarły	6,392	2,422	16,869
Dla noworodków które przeżyły	0,447	0,299	0,668
N ważnych obserwacji	80		

4.2.1.6 Rodzaj patogenu wywołującego sepsę

Z wartości ilorazu szans wynika, że mniejsze ryzyko zgonu występowało, gdy sepsa wywołana była przez gronkowce koagulazoujemne, w porównaniu do pozostałych patogenów. Tę zależność można wytłumaczyć cięższym klinicznie przebiegiem sepsy wywołanej przez bakterie Gram ujemne. Wyniki szczegółowej analizy przedstawiono w tabeli 10 i 11.

Tabela 10. Zależność między wystąpieniem zgonu a rodzajem patogenu, który wyhodowano we krwi pacjentów.

Tabela krzyżowa					
			zgon		Ogółem
			tak	nie	
patogen	Brak	Liczebność	6	2	8
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	St.coag.neg	Liczebność	3	30	33
		%	9,1%	90,9%	100,0%
	St aureus	Liczebność	2	6	8
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Enterococcus faec	Liczebność	1	6	7
		%	14,3%	85,7%	100,0%
	gram-	Liczebność	5	7	12
		%	41,7%	58,3%	100,0%
	Inny patogen	Liczebność	9	3	12
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Ogółem		Liczebność	26	54	80
		%	32,5%	67,5%	100,0%

Tabela 11. Ocena ryzyka wystąpienia zgonu w zależności od wyhodowanego patogenu.

Ocena ryzyka			
	Wartość	95% przedział ufności	
		dolna	górna
Iloraz szans dla grupy z St.coag neg	0,129	0,034	0,497
Dla noworodków które zmarły	0,209	0,067	0,650
Dla noworodków które przeżyły	1,612	1,198	2,167
N Ważnych obserwacji	72		

4.2.1.7 Podwyższone wartości wskaźników zapalnych

Grupa noworodków, które zmarły różniła się statystycznie od pozostałych pacjentów pod względem podwyższonych wartości CRP ($p=0,023$). Aby obliczyć w tym przypadku OR zastosowano jednowymiarową regresję logistyczną. Iloraz szans $OR=0,983$ {95% przedział ufności dla OR – (0,974; 0,993)}. Wzrost wartości CRP o jeden zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu ze współczynnikiem 0,983.

W celu uzyskania odpowiedzi na pytanie, które z powyższych czynników ryzyka zgonu są czynnikami niezależnymi, wykonano wielowymiarową regresję logistyczną.

Wstępnie, jako istotne w przewidywaniu zgonu analiza wskazała 3 cechy: konieczność stosowania dopaminy, rodzaj patogenu oraz wartość stężenia CRP. Jednak ze względu na znamienne statystycznie zależność pomiędzy podawaniem dopaminy a rodzajem patogenu ($p=0,005$), ten pierwszy czynnik został wyłączony z analizy w celu uniknięcia współzależności.

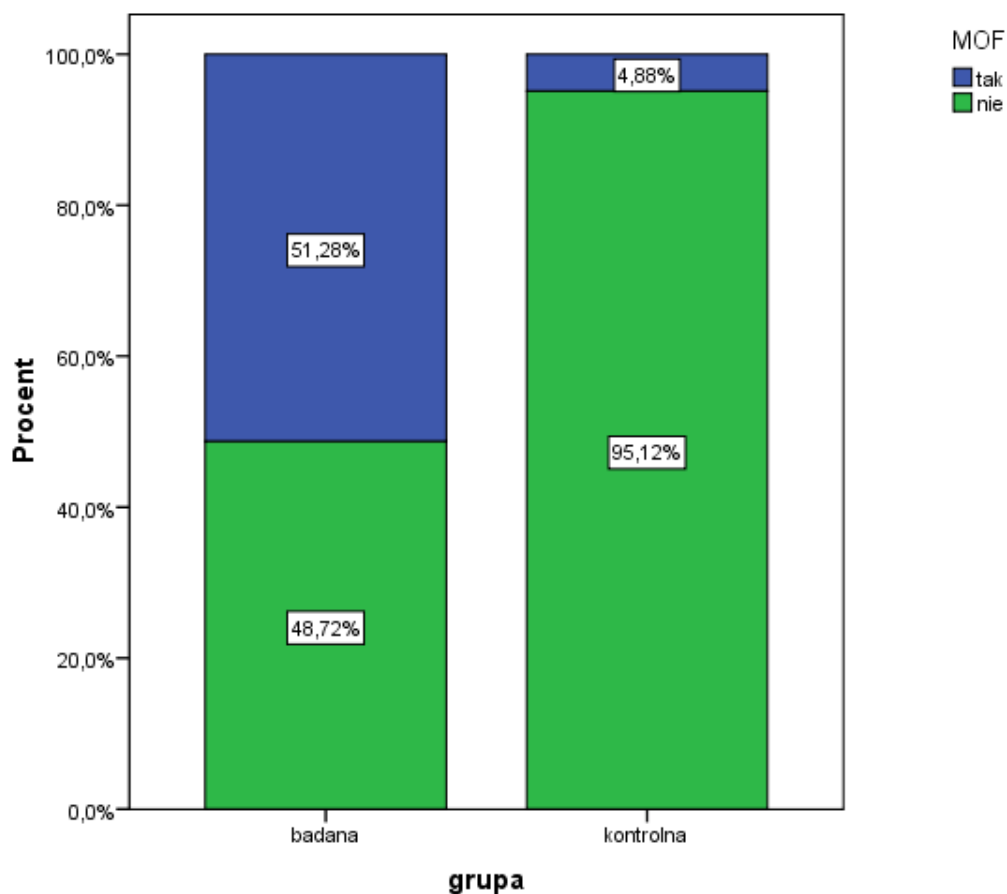
Istotnym czynnikiem ryzyka zgonu okazała się infekcja wywołana przez bakterie inne niż gronkowce koagulazoujemne. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w grupie, w której sepsę wywołał inny patogen była 6,767 razy większe niż w grupie, w której wyhodowano gronkowce koagulazoujemne. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu zmniejszało się ze współczynnikiem 0,968, gdy wartość stężenia CRP wzrastała z każdą jednostką.

4.2.2. Liczba dni leczenia oligurii

Wartości median dotyczących długości leczenia oligurii w obu grupach; badanej i kontrolnej były równe, zatem można przyjąć że pod tym względem grupy nie różniły się ($p=0,757$). Ten brak różnic może jednak wynikać z faktu, iż część najmniej dojrzałych noworodków, o najcięższym przebiegu sepy zmarła wkrótce po stwierdzeniu zaburzeń diurezy, zatem czas leczenia oligurii był u nich krótki, podobnie jak w grupie kontrolnej.

4.2.3. Uszkodzenie wielonarządowe - MOF

Stwierdzono związek pomiędzy przynależnością do grupy badanej a wystąpieniem niewydolności wielonarządowej ($p<0,001$). U 20 noworodków w grupie badanej, posocznicy poza niewydolnością nerek towarzyszyło uszkodzenie innych narządów, co stanowiło aż 51% tej grupy. W grupie kontrolnej niewydolność wielonarządowa występowała 10 razy rzadziej, czyli u niespełna 5 % pacjentów. Rycina 6. przedstawia częstość MOF w obu grupach.



Ryc. 6. Częstość występowania MOF w grupie badanej i kontrolnej.

4.2.4. Nerkowa niewydolność nerek

W grupie badanej znacznie częściej bo aż u 41% pacjentów (16 noworodków) występowała nerkowa niewydolność nerek, w porównaniu do 2,4% pacjentów w grupie kontrolnej (1 noworodek).

Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów grupy badanej, u których stwierdzano nerkową niewydolność nerek (lub AKI zaklasyfikowaną jako RIFLE „F” lub „L”):

- 1 pacjent z koniecznością prowadzenia terapii nerkozastępczej w trybie dializy otrzewnowej
- 1 pacjent z obrzękiem uogólnionym

1 pacjent z podejrzeniem choroby metabolicznej

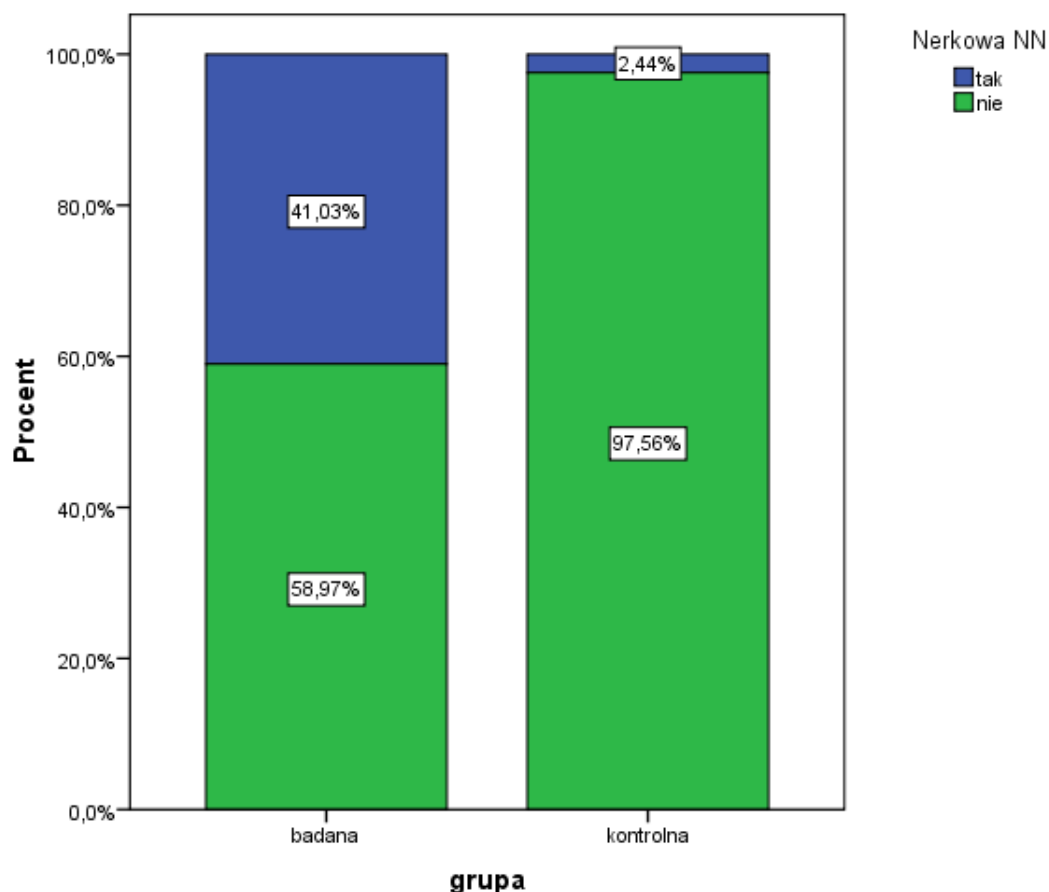
- 1 stan po niedotlenieniu okołoporodowym

- 1 pacjent, u którego w wywiadzie prenatalnym stwierdzano małowodzie i ciężkie nadciśnienie u matki

- 14 pacjentów zmarło.

W grupie kontrolnej był tylko 1 pacjent z nerkowym uszkodzeniem nerek, który przeżył niedotlenienie okołoporodowe. Rycina 7. przedstawia częstość występowania niewydolności nerek w grupach analizowanych.

U badanych noworodków nie wykazano zależności pomiędzy urodzeniową masą ciała a wystąpieniem nerkowej niewydolności nerek w przebiegu sepsy.



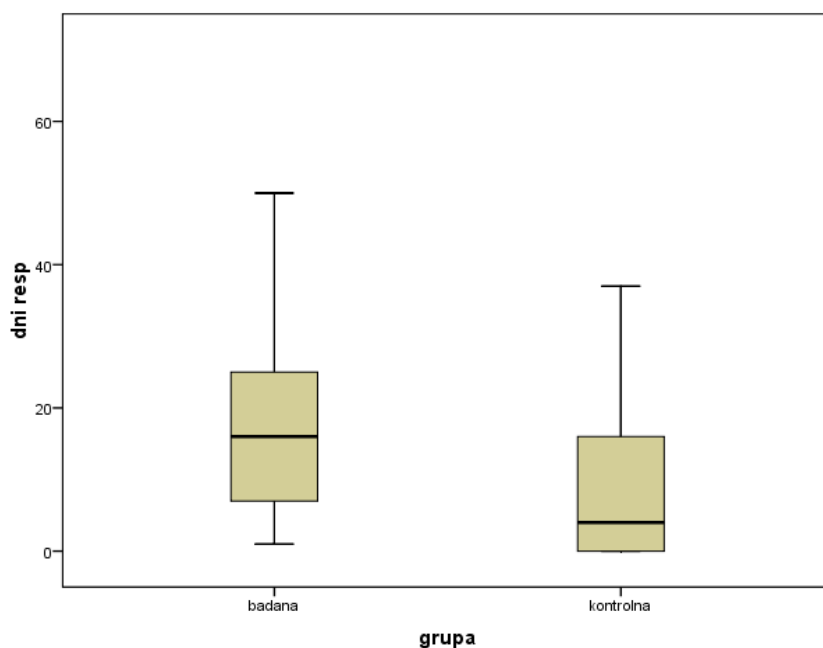
Ryc. 7. Częstość wystąpienia nerkowej niewydolności nerek w analizowanych grupach.

Analizowano także czynniki ryzyka wystąpienia nerkowej niewydolności nerek w grupie badanej. Żadna ze zmiennych, takich jak oliguria, stosowanie dopaminy, furosemidu, amin katecholowych, podwyższenie wskaźników zapalnych, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i rodzaj bakterii, która wywołała sepsę - nie okazała się istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka wystąpienia nerkowej niewydolności nerek

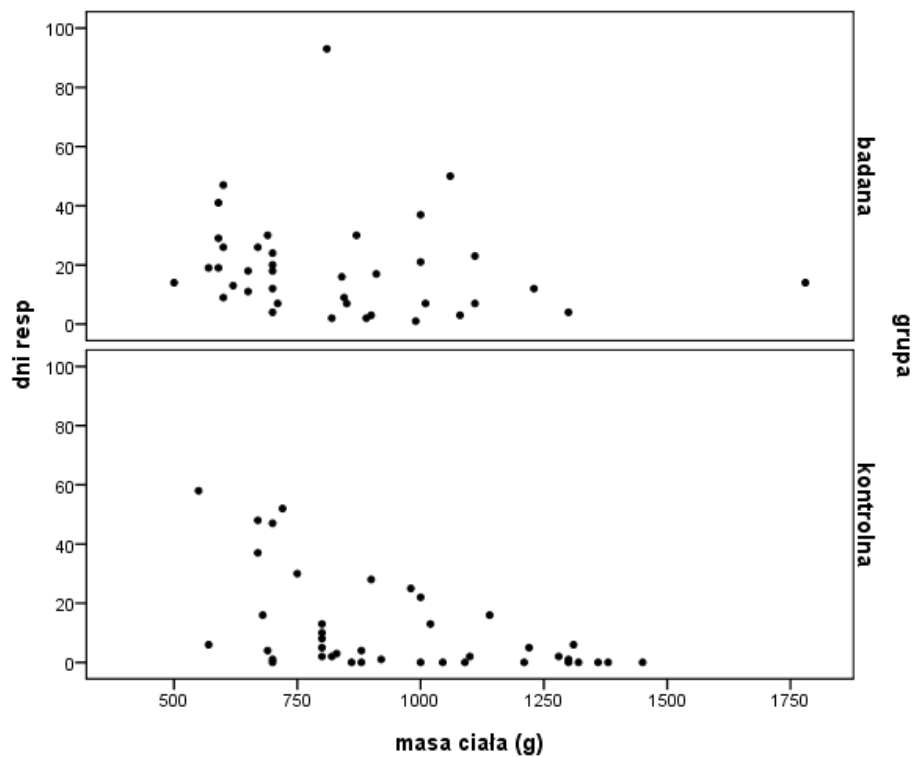
4.2.5. Wentylacja mechaniczna

Obie grupy różniły się częstością stosowania oraz długością trwania wentylacji mechanicznej ($p=0001$). Wartości mediany w tym zakresie w grupie badanej wynosiły 16 dni, podczas, gdy w grupie kontrolnej 4 dni, co przedstawiono na rycinie 8.

Długość czasu wentylacji mechanicznej w obu grupach korelowała z urodzeniową masą ciała i była krótsza u noworodków o wyższej masie ciała. Zależność pomiędzy czasem wentylacji mechanicznej a masą ciała przedstawia rycina 9.



Ryc.8. Porównanie czasu trwania wentylacji mechanicznej w grupie badanej i kontrolnej.



Ryc.9. Zależność masy ciała z czasem respiratoroterapii w grupie kontrolnej.

4.3 Porównanie grupy badanej i kontrolnej pod względem wystąpienia wtórnych punktów końcowych

4.3.1. Przetrwały przewód tętniczy (PDA)

Analizowane grupy badana i kontrolna nie różniły się statystycznie pod względem występowania przetrwałego istotnego hemodynamicznie przewodu tętniczego ($p=0,271$). Częstość występowania PDA przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Noworodki z rozpoznany PDA w analizowanych grupach.

			PDA		Ogółem
			tak	nie	
grupa	badana	Liczebność	24	15	39
		%	61,5 %	38,5%	100,0%
	kontrolna	Liczebność	20	21	41
		%	48,8 %	51,2%	100,0%
Ogółem		Liczebność	44	36	80
		%	55,0 %	45,0%	100,0%

4.3.2. Krwawienie śródczaszkowe (IVH)

Nie stwierdzano różnic pomiędzy grupami odnośnie występowania krwawienia dokomorowego III stopnia, krwawienia śródmózgowego lub leukomalacji ($p=0,144$). Częstość występowania tego powikłania w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Noworodki z krwawieniem dokomorowym III lub IV stopnia w analizowanych grupach.

			IVHIII lub IV stopnia		Ogółem
			tak	nie	
	badana	Liczebność	15	24	39
		%	38,5%	61,5%	100,0%
	kontrolna	Liczebność	9	32	41
		%	22,0%	78,0%	100,0%
Ogółem		Liczebność	24	56	80
		%	30,0%	70,0%	100,0%

4.3.3. Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)

Nie wykazano różnic pomiędzy grupami odnośnie występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej ($p>0,999$). Częstość występowanie BPD przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Noworodki z rozpoznaniem BPD w analizowanych grupach.

			BPD		Ogółem
			tak	nie	
grupa	badana	Liczebność	13	26	39
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	kontrolna	Liczebność	14	27	41
		%	34,1%	65,9%	100,0%
Ogółem		Liczebność	27	53	80
		%	33,8%	66,3%	100,0%

4.4 Skala RIFLE

U pacjentów analizowanych w grupie badanej podjęto próbę określenia stopnia uszkodzenia nerek według klasyfikacji RIFLE z modyfikacją pediatryczną.

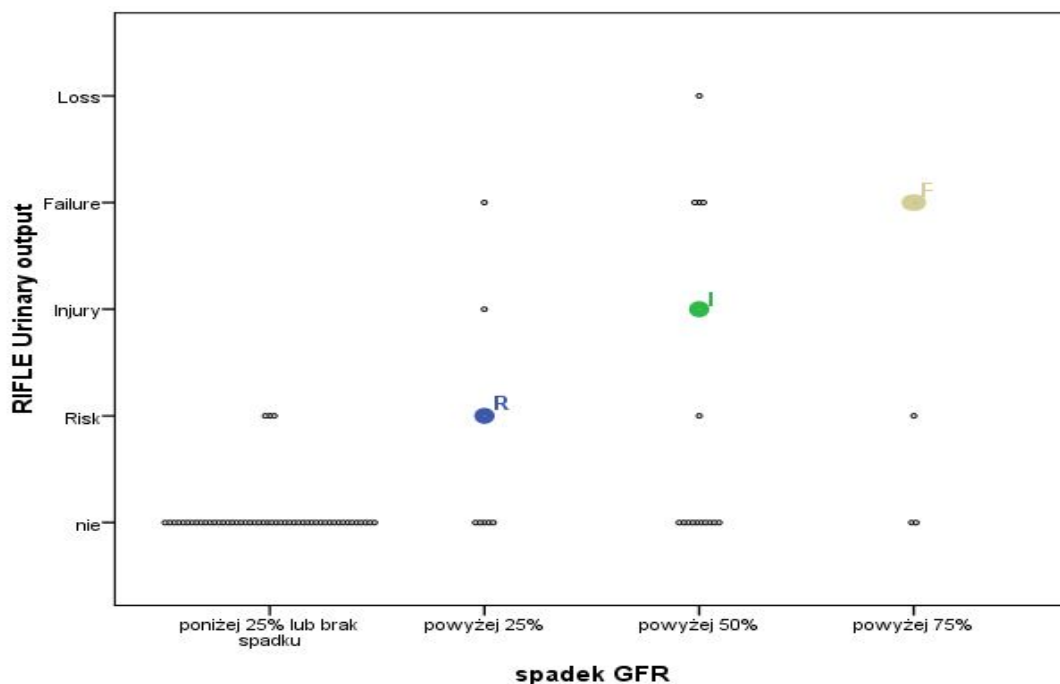
Jedynie 4 noworodki spełniały oba kryteria skali łącznie (spadek filtracji kłębuszkowej- „RIFLE_{GFR}” wraz z obniżeniem diurezy godzinowej „RIFLE_{Uo}”), co pozwoliło je zakwalifikować do odpowiednich warstw skali RIFLE. Taki sposób przyporządkowania wykluczył z dalszej obserwacji aż 35 pozostałych pacjentów grupy i uniemożliwił wszelkie dalsze analizy. Tabele 15 i 16 a także rycina 10 przedstawiają liczebność w odpowiednich warstwach skali RIFLE.

Tabela 15. Liczebność w odpowiednich warstwach skali RILFE

Liczebność							
		RIFLE _{Uo}					Ogółem
		nie	Risk	Injury	Failure	Loss	
RIFLE _{Spade} kGFR	poniżej 25% lub brak spadku	7	3	0	0	0	10
	powyżej 25%	5	1	1	1	0	8
	powyżej 50%	10	1	1	3	1	16
	powyżej 75%	2	1	0	2	0	5
Ogółem		24	6	2	6	1	39

Tabela 16. Liczebność warstwach skali RIFLE po zastosowaniu łącznym kryterium RIFLE_{GFR} oraz RIFLE_{Uo}.

RIFLE					
		Częstość	Procent	Procent ważnych	Procent skumulowany
Ważne	„R”	1	2,6	25,0	25,0
	„I”	1	2,6	25,0	50,0
	„F”	2	5,1	50,0	100,0
	Ogółem	4	10,3	100,0	
Braki danych	Systemowe braki danych	35	89,7		
Ogółem		39	100,0		



Ryc. 10. Liczebność w warstwach skali RIFLE według kryterium $RIFLE_{GFR}$ oraz $RIFLE_{U_0}$. Kolorami zaznaczono obserwacje spełniające oba kryteria RIFLE łącznie.

W celu oceny przydatności skali RIFLE w grupie noworodków przedwcześnie urodzonych koniecznym było niezależne badanie obu kryteriów klasyfikacji.

Początkowo przypisano noworodki do warstw skali RIFLE - „R”, „I”, „F” na podstawie:

- kryterium spadku filtracji kłębuszkowej;
- kryterium obniżenia diurezy;

a następnie porównano czułość i swoistość skali oraz związki z innymi metodami rozpoznawania niewydolności nerek.

4.4.1 Czułość i swoistość skali RIFLE

Do grupy z niewydolnością nerek kwalifikowano pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało wartość 90 percentyla dla danego wieku płodowego oraz doby życia. Tę metodę diagnostyczną uznano jako „złoty standard” biorąc pod uwagę czułość i swoistość pozostałych metod diagnostycznych [62].

4.4.1.1 Kryterium spadku GFR

Porównano liczebność pacjentów, u których stwierdzono niewydolność nerek według „złotego standardu” i według skali RIFLE. Według definicji czułość określa stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych. Swoistość zaś obliczano sumując wyniki ujemne według „złotego standardu” i fałszywie dodatnie, a następnie dzieląc uzyskaną liczbę przez ilość wyników prawdziwie ujemnych.

Wyliczona czułość skali RIFLE_{GFR} wynosiła 75%, podczas gdy swoistość była na poziomie 97%. W tabeli 17 przedstawiono liczebności, na podstawie których wyliczono powyższe wartości.

Tabela 17. Rozpoznanie niewydolności nerek według RIFLE_{GFR} (z przyporządkowaniem do warstw skali) oraz według stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 90 percentyla.

Liczebność				
		Kreatynina >90 percentyla		Ogółem
		tak	nie	
Spadek GFR	poniżej 25% lub brak spadku	9	42	51
	powyżej 25% - „R”	7	1	8
	powyżej 50% - „I”	16	0	16
	powyżej 75%- „F” i „L”	5	0	5
Ogółem		37	43	80

Algorytm dla wyliczenia czułości i swoistości

$$\text{Czułość} = (7+16+5)/(28+9)=0,757$$

$$\text{Swoistość} = 42/(42+1)=0,977$$

Wyliczono także czułość metody polegającej na ocenie szybkości narastania dobowego poziomu kreatyniny w surowicy o wartość 22,5 $\mu\text{mol/l}$ [7]. Czułość tego parametru wynosiła 64,9%, a swoistość odpowiednio 95%, co przedstawiono poniżej w tabeli 18.

Tabela 18. Zależności pomiędzy narastaniem stężenia kreatyniny o 22,5 $\mu\text{mol/l}$ /doba a częstością występowania wartości jej stężenia w surowicy przekraczającego 90 percentyl.

Liczebność				
		kreatynina >90 percentyla		Ogółem
		tak	nie	
narastanie stężenia kreatyniny powyżej 22,5 μmol	tak	24	2	26
	nie	13	41	54
Ogółem		37	43	80

Czułość $24/(24+13)=0,649$

Swoistość $41/(41+2)=0,95$

Utrzymujące się w surowicy stężenie kreatyniny powyżej 130 $\mu\text{mol/l}$ wydaje się być testem o niskiej czułości, przy wysokiej 100% swoistości [60, 61]. W tabeli 19 podano liczebności na podstawie których wyliczono czułość i swoistość tego testu.

Tabela 19. Związek między utrzymującym się stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 130 $\mu\text{mol/l}$ a poziomem kreatyniny w surowicy powyżej 90 percentyla.

Liczebność				
		kreatynina > 90 percentyla		Ogółem
		tak	nie	
utrzymujące się stężenie kreatyniny powyżej 130 μmol	tak	19	0	19
	nie	18	43	61
Ogółem		37	43	80

Czułość $19/(19+18)=0,51$

Swoistość $43/43=1,0$

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy rozpoznaniem niewydolności nerek według skali RIFLE na podstawie kryterium spadku GFR a utrzymującym się podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 130 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,001$). U 87 % noworodków, które według skali RIFLE przyporządkowano do stopnia „R” - czyli ryzyka uszkodzenia nerki, poziom kreatyniny w surowicy nie przekroczył 130 $\mu\text{mol/l}$. Natomiast noworodki z grupy „I” oraz „F”, wskazującego na fazę uszkodzenia nerki, miały także utrzymujące się podwyższone powyżej 130 $\mu\text{mol/l}$ stężenie kreatyniny. Zależność tę przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Zależność RIFLE_{GFR} i utrzymującego się stężenia kreatyniny powyżej 130 $\mu\text{mol/l}$.

			Stężenie kreatyniny >130 μmol/l		Ogółem
			tak	nie	
RIFLE _{spadek} GFR	„R” powyżej 25%	Liczebność	1	7	8
		%	12,5%	87,5%	100,0%
	„I” powyżej 50%	Liczebność	13	3	16
		%	81,3%	18,8%	100,0%
	„F” powyżej 75%	Liczebność	5	0	5
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ogółem		Liczebność	19	10	29
		%	65,5%	34,5%	100,0%

4.4.1.2 Kryterium obniżenia diurezy

Najmniej czułym testem oceniającym niewydolność nerek u wcześniaków, a także przyporządkowującym do skali RIFLE okazało się kryterium obniżenia diurezy RIFLE_{Uo}. Czułość tej metody łącznie we wszystkich stopniach skali wynosiła bowiem tylko 37%. W tabeli 21. przedstawiono dane, na podstawie których wyliczono czułość i swoistość.

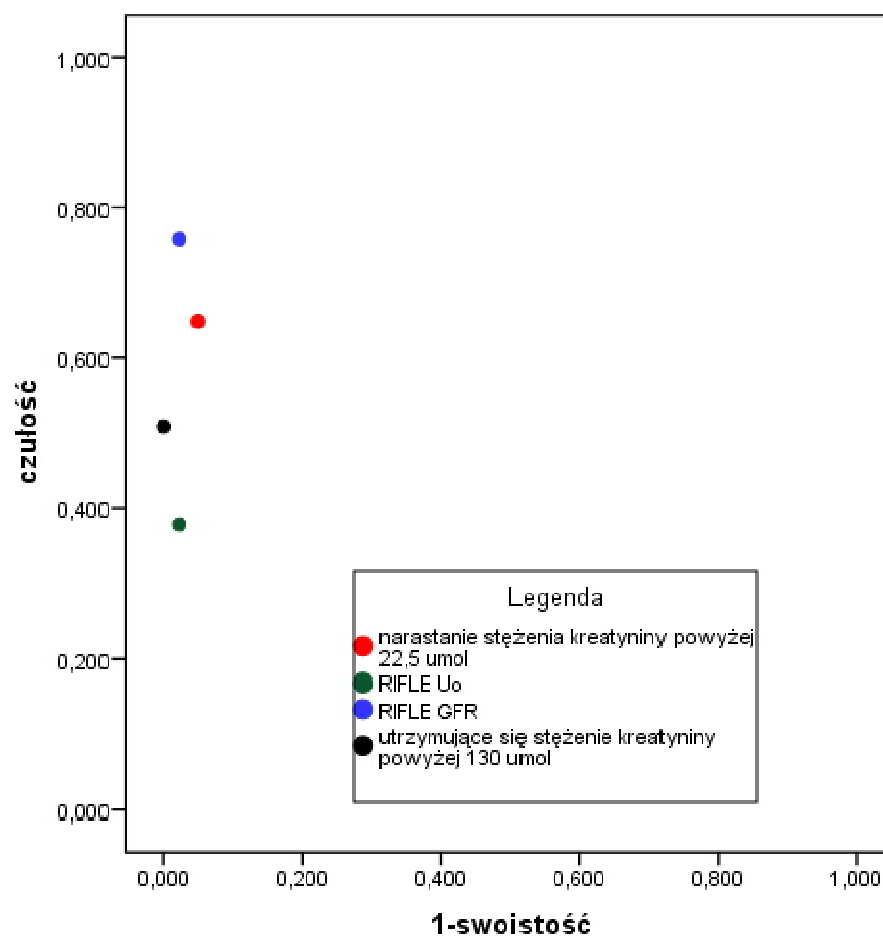
Tabela 21. Zależność pomiędzy przyporządkowaniem do skali RIFLE zgodnie z RIFLE_{Uo} a stężeniem kreatyniny w osoczu powyżej 90 percentyla.

Liczebność				
		Kreatynina >90 percentyla		Ogółem
		tak	nie	
RIFLE Uo	nie	23	42	65
	„R”	5	1	6
	„I”	2	0	2
	„F”	6	0	6
	„L”	1	0	1
Ogółem		37	43	80

$$\text{czułość} = 14 / (14 + 23) = 0,378$$

$$\text{swoistość} = 42 / (42 + 1) = 0,977$$

Na rycinie 11. zaprezentowano porównawczo czułości oraz swoistości badanych metod: stężenia kreatyniny powyżej 22,5 µmol/l, RIFLE_{Uo}, RIFLE_{GFR}, utrzymującego się wysokiego (>130 µmol/l) stężenia kreatyniny.



Ryc. 11. Porównanie czułości oraz swoistości badanych metod.

5. Dyskusja

5.1. Pacjenci

Prowadzone w ostatnich latach badania nad niewydolnością nerek u dzieci wskazywały na zwiększenie częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek [36, 116]. Najliczniejszą grupę wśród pacjentów oddziałów pediatrycznych z uszkodzeniem nerek stanowią noworodki [100, 124], a w szczególności te, które są najmniej dojrzałe, z ekstremalnie małą masą urodzeniową (ELBW). Do wystąpienia uszkodzenia nerek predysponują tych pacjentów przede wszystkim skrajna niedojrzałość, konieczność stosowania inwazyjnych procedur, narażenie na infekcje uogólnione, częstokroć powikłane wystąpieniem MOF. Tymczasem, właśnie sepsa i SIRS niezmiennie są wiodącą przyczyną AKI u dzieci [4, 117]. Występujące w przebiegu sepsy epizody obniżenia ciśnienia tętniczego krwi mogą prowadzić do zmniejszenia przepływu nerkowego, co skutkuje wystąpieniem przednerkowej ostrej niewydolności nerek, najczęstszej postaci u noworodków [4, 5]. Precyzyjna diagnostyka OUszN/ ONN u przedwcześnie urodzonych noworodków jest trudna, ponieważ symptomy kliniczne nie są charakterystyczne lub pojawiają się dopiero wtedy, gdy nerka jest już istotnie uszkodzona.

5.2. Częstość występowania OUszN/ONN i śmiertelność w jej przebiegu

W opublikowanych wcześniej badaniach częstość występowania AKI w grupie ciężko chorych noworodków wahała się pomiędzy 8% a 24%, a śmiertelność wynosiła od 10% do 64% [2, 4]. Do chwili obecnej, prowadzono jedynie nieliczne analizy dotyczące przyczyny i stopnia niewydolności nerek u pacjentów w tej grupie wiekowej, a większość opracowań skupiała się na wystąpieniu niedotlenienia okołoporodowego i jego wpływie na ryzyko powstania AKI [63, 64, 98, 99]. W grupie wcześniaków z masą ciała <1500 g obserwowano wyższą częstość AKI, która wynosić mogła aż 79% [24]. Jak dotąd brak jest badań, zarówno wieloośrodkowych prospektywnych, jak i analiz prowadzonych w mniejszych grupach u noworodków przedwcześnie urodzonych, opisujących przydatność skali RIFLE do oceny niewydolności nerek u noworodków. Utrudnia to porównanie osiągniętych wyników niniejszej pracy z danymi publikowanymi wcześniej.

W stosunku do innych badań ta praca obejmuje obserwacją dość liczną grupę wcześniaków z niewydolnością nerek (39 pacjentów), a uzyskane wyniki odnosi do 41 osobowej grupy kontrolnej. Mathur i wsp. w badaniu prospektywnym prowadzonym wśród 198 noworodków donoszonych z sepsą, opisywali częstość wystąpienia AKI równą 26% (52 badanych noworodków). W grupie pacjentów z rozpoznaniem AKI śmiertelność wynosiła według tych autorów 70,2% i była prawie trzykrotnie wyższa w porównaniu do stwierdzanej w grupie kontrolnej (25%) [1]. Z kolei w badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na grupie 45 noworodków urodzonych przedwcześnie, Agras i wsp. odnotowali istotną różnicę w częstości występowania niewydolności nerek, która w grupie noworodków donoszonych wynosiła 3,4 %, a w grupie wcześniaków - 31% [2].

Na podstawie przeprowadzonej w niniejszej pracy analizy śmiertelność w grupie badanej wyniosła 61,5% i była znacznie wyższa w porównaniu do danych uzyskanych w grupie kontrolnej (4,8%). Ponadto należy podkreślić, iż wystąpienie niewydolności nerek w sposób istotny zwiększało ryzyko zgonu pacjenta. Podobnie wysoką śmiertelność (wynoszącą 51%) obserwowali Palmieri i wsp. u dzieci starszych, u których stwierdzono niewydolność wielonarządową oraz sepsę [100, 101, 102, 103]. Według niektórych autorów, wystąpienie AKI istotnie zwiększa śmiertelność we wszystkich grupach wiekowych pacjentów oddziałów intensywnej terapii [104, 105]. Daher i wsp. stwierdzili, że wystąpienie AKI w przebiegu wstrząsu septycznego, zwiększało śmiertelność, która wynosiła nawet 66,6%. W badaniu tych autorów przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów z chorobami zakaźnymi powikłanymi wystąpieniem AKI, analizowano czynniki związane z ryzykiem zgonu. Zaliczono do nich następujące objawy oraz stany kliniczne: oligurię, hipotensję, sepsę, kwasicę metaboliczną, oraz konieczność stosowania leków naczynioskurczowych [88].

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można stwierdzić, iż do chwili obecnej nie przeprowadzono podobnych badań u przedwcześnie urodzonych noworodków, u których w przebiegu sepsy występowała niewydolnością nerek. Prezentowane badanie jest zatem pierwszą próbą wyznaczenia czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu oraz powstania nerkowej niewydolności nerek.

5.3. Czynniki zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu

5.3.1. Oliguria

Wśród uznanych czynników ryzyka zgonu w moim opracowaniu, oliguria stanowiła niezwykle ważne zagrożenie, zwiększające aż 36 razy prawdopodobieństwo zgonu. Podobną zależność stwierdzili w swoich badaniach Daher i wsp [36]. Również Karłowicz i Adelman wykazali, iż brak epizodów zmniejszenia diurezy, istotnie poprawiał rokowanie w przebiegu większości jednostek chorobowych [99]. Z kolei u noworodków przedwcześnie urodzonych, objawy oligurii niekoniecznie wiązały się z wystąpieniem ostrej niewydolności nerek [61]. Jednakże, przedłużające się okresy ograniczenia diurezy w przebiegu sepsy, znamienne częściej stwierdzano u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek [3].

5.3.2. Furosemid

Niewydolność nerek przebiegająca z istotnym zmniejszeniem się diurezy obarczona była gorszym rokowaniem, a zastosowanie w terapii furosemidu w celu stymulacji diurezy nie poprawiało przeżywalności ani też nie skracało czasu dysfunkcji nerki, na co zwrócili uwagę Hu i wsp. [106].

Co więcej, praktykowane u dorosłych zastosowanie diuretyków działających na poziomie pętli Henlego w celu “odwrócenia” fazy oligurycznej niewydolności nerek, może jedynie opóźnić podjęcie decyzji o rozpoczęciu terapii nerkozastępczej. W konsekwencji takie postępowanie nie tylko zwiększa ryzyko wystąpienia nieodwracalnego uszkodzenia nerki ale także pogarsza przeżywalność [57, 107].

Uzyskane w pracy wyniki potwierdzają powyższe spostrzeżenia. W niniejszej pracy wykazano bowiem wyraźną zależność pomiędzy zastosowaniem leków moczopędnych a zwiększeniem ryzyka zgonu w grupie badanych pacjentów. Na podstawie zastosowanych obliczeń, podaż furosemidu zwiększała ryzyko zgonu 17 razy.

5.3.3. Dopamina

Kontrowersje budzi także stosowanie u pacjentów z sepsą i niewydolnością nerek leków inotropowych. Dotyczy to zwłaszcza dopaminy, którą najczęściej podaje się w celu poprawy

przepływu krwi przez nerki po przebytych niedotlenieniu [108]. Wskazania do terapii dopaminą poparte były wynikami badań wykazującymi korzystne działanie dopaminy w niewydolności nerek, będącej powikłaniem zabiegów kardiochirurgicznych, wstrząsu septycznego, czy zabiegu przeszczepu wątroby [109]. Na podstawie danych z metaanaliz oceniających skuteczność stosowania dopaminy u osób dorosłych można stwierdzić, iż efekt nefroprotekcyny tego leku nie został udowodniony [91, 92, 93]. Podobnie nieskuteczną formą terapii okazało się stosowanie tzw. "nerkowej dawki" dopaminy, która ani nie poprawiała przepływu nerkowego krwi (RBF), a także nie zmniejszała częstości decyzji o rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego. Co więcej, inni autorzy podkreślali występowanie wielu działań niepożądanych przy stosowaniu dopaminy [89, 90].

Również na podstawie danych zawartych w mojej pracy można stwierdzić, iż konieczność stosowania leków inotropowych była czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu, przy czym zależność ta okazała się najbardziej istotna w przypadku dopaminy, gdyż zastosowanie tego leku zwiększało ryzyko zgonu 42,5 razy. Jednakże, w interpretacji tych wyników należy zachować pewną ostrożność, gdyż dopamina u pacjentów w tej grupie wiekowej, jest stosowana jako lek pierwszego wyboru w celu poprawy wartości ciśnienia tętniczego krwi. Przy użyciu wielowymiarowej regresji logistycznej do analizy własnych wyników ustalono występowanie istotnego związku pomiędzy koniecznością podawania dopaminy a rodzajem patogenu wywołującego sepsę. Jedynie zakażenia uogólnione, spowodowane gronkowcem koagulazoujemnym zwykle nie wymagały podaży amin katecholowych, w tym przede wszystkim dopaminy. Ze względu na ryzyko współzależności pomiędzy powyższymi zmiennymi, stosowania dopaminy nie można rozpatrywać jednakże jako niezależnego czynnika ryzyka wystąpienia zgonu.

5.3.4. Katecholaminy i hipotensja

Pacjenci, u których w trakcie infekcji uogólnionej wystąpił wstrząs septyczny wymagali ponadto podaży noradrenaliny oraz adrenaliny [110, 111]. Na podstawie wykonanych analiz stwierdzono w niniejszej pracy, że ryzyko wystąpienia zgonu u noworodków, u których niezbędne było włączenie powyższych leków, wzrastało 14,57 razy. Także wystąpienie hipotensji o wartości poniżej 10 percentyla zwiększało prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu 14,3 razy. Te spostrzeżenia pozostają w zgodności z wnioskami innych autorów, którzy wskazali, że

hipotensja i konieczność zastosowania amin katecholowych były czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia zgonu u dzieci w przebiegu sepsy [4, 6].

5.3.5. Rodzaj patogenu wywołującego sepsę

Niestabilność hemodynamiczna w trakcie sepsy jest najczęściej przyczyną niewydolności nerek [68], zaś o ciężkości obrazu klinicznego w sepsie decyduje między innymi rodzaj bakterii, które wywołały zakażenie [17]. To spostrzeżenie może tłumaczyć zaobserwowaną przeze mnie zależność pomiędzy zwiększeniem ryzyka wystąpienia zgonu w przypadku, gdy sepsa wywołana była przez bakterie inne niż gronkowce koagulazoujemne. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu u pacjenta, u którego sepsę wywołał inny patogen niż gronkowiec koagulazoujemny, było 6,8 razy większe. Williams i wsp. zauważyli, że choć w ciągu ostatnich 20 lat nie zmienił się procentowy udział poszczególnych bakterii w etiologii sepsy przebiegającej z niewydolnością nerek u dzieci, to jednak więcej występuje obecnie szczepów gronkowców opornych na metycylinę oraz pneumokoków opornych na penicyliny [100].

Sepsę późną u noworodków badanych przeze mnie wywołały w 45,8% gronkowce koagulazoujemne, w 11,1% był to *Staphylococcus aureus*, 9,7% *Enterococcus faec*. W 16,7% przyczyną sepsy były bakterie Gram ujemne, a w - 16,6% grzyby (najczęściej *Candida albicans*).

5.3.6. Podwyższenie wartości wskaźników zapalnych

Cytokiny zapalne, które w trakcie sepsy odpowiadają między innymi za uszkodzenie śródbłonna naczyń, aktywację kaskady krzepnięcia, w konsekwencji prowadzą do upośledzenia przepływu krwi przez nerki [6, 7]. Wyrazem nasilenia procesu zapalnego w sepsie jest narastanie parametrów infekcyjnych takich jak CRP [12]. Podwyższenie stężeń białek będących markerem stanu zapalnego zazwyczaj łączy się z pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta. W tym kontekście zaskakujący okazały się wyniki moich badań wskazujące, że narastanie stężenia CRP było czynnikiem zmniejszającym prawdopodobieństwo zgonu. Można jednak wytłumaczyć tę zależność statystyczną tym, że podwyższenie poziomu CRP jest niepokojącym objawem biochemicznym i powoduje zaostrenie czujności klinicznej. Szybsze wdrożenie leczenia może wpływać na zmniejszenie umieralności w trakcie sepsy.

5.4. Niewydolność wielonarządowa

Produkcja mediatorów zapalnych a także zwiększone uwalnianie wolnych rodników tlenowych w trakcie sepsy odpowiada za uszkodzenie niedokrwienne oraz toksyczne nerek [106]. Co więcej, może prowadzić ono do uszkodzenia wielonarządowego. Jak podali autorzy wielu opracowań, współistniejąca z niewydolnością nerek dysfunkcja wielu narządów, będąca powikłaniem sepsy zwiększała ryzyko zgonu nawet do 60 - 100% [4, 100, 112]. Wystąpienie tego stanu klinicznego mogło również odpowiadać za tak wysoką śmiertelność obserwowaną w badanej grupie w obecnym opracowaniu. Bowiem niewydolności nerek w grupie badanej, w 51% towarzyszyło uszkodzenie innych narządów. Ten stan kliniczny obserwowano natomiast dziesięciokrotnie rzadziej w grupie kontrolnej.

5.5. Dysplazja oskrzelowo-płucna i czas wentylacji mechanicznej

Jak wynika z badań na modelach zwierzęcych, w przebiegu AKI w trakcie uogólnionej infekcji zauważa się podwyższoną liczbę neutrofilów, wzrost stężenia TNF alfa, prozapalnych interleukin, wolnych rodników, czynników takich jak EGF czy GCSF we krwi [113]. Takie uogólnienie procesów zapalnych u noworodka przedwcześnie urodzonego może przyczyniać się także do wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej, w powstaniu której podstawowym patomechanizmem jest nadmierna odpowiedź zapalna w płucach. Ryzyko wystąpienia BPD mogą dodatkowo zwiększać epizody obrzęku płuc w trakcie AKI oraz konieczność stosowania wentylacji mechanicznej [54]. W niniejszej pracy nie stwierdzono zależności między wystąpieniem niewydolności nerek, a ryzykiem rozwoju przewlekłej choroby płuc. Jednak podkreślić należy, że obie grupy różniły się wskazaniami do zastosowania wsparcia oddechowego oraz długością trwania wentylacji mechanicznej. Wartość mediany czasu wentylacji mechanicznej w grupie badanej była czterokrotnie większa od mediany dla grupy kontrolnej. W obu grupach czas wsparcia oddechu korelował ujemnie z urodzeniową masą ciała. Zależność ta wydaje się oczywistą, bowiem im wyższa była urodzeniowa masa ciała, tym bardziej dojrzały był układ oddechowy, co pozwalało skrócić czas stosowania wsparcia oddechowego. Jak wiadomo, konieczność stosowania wentylacji mechanicznej w trakcie niewydolności nerek tak u dzieci, jak i dorosłych jest czynnikiem prognostycznie niekorzystnym [4, 54, 88].

5.6. PDA i IVH

Obie grupy badane przeze mnie nie różniły się między sobą pod względem częstości występowania istotnego hemodynamicznie przetrwałego przewodu tętniczego oraz krwawień śródczaszkowych. Akcan-Arikan i wsp. nie stwierdzali różnic w częstości występowania wtórnych punktów końcowych pomiędzy tymi dziećmi, u których rozpoznano AKI a pacjentami bez niewydolności nerek [87].

5.7. Nerkowa niewydolność nerek

Jednym z punktów ocenianych przeze mnie w tej pracy była częstość występowania niewydolności nerek, określanej jako nerkowa, bądź wewnętrzna. Jak wiadomo, przedłużająca się faza uszkodzenia w czasie przednerkowej niewydolności nerek może na drodze nasilonej hipoksji/ischemii prowadzić do zmian o charakterze ostrej martwicy cewkowej. Takie uszkodzenie mięszu obserwuje się w nerkowej postaci niewydolności. Przejście formy przednerkowej w nerkową jest procesem płynnym, niekoniecznie nagłym i trudnym do klinicznej weryfikacji, zwłaszcza u noworodków przedwcześnie urodzonych [23, 36]. W moim opracowaniu zróżnicowanie postaci niewydolności nerek ustalano najczęściej na podstawie oznaczeń parametrów takich jak frakcjonowane wydzielanie sodu, indeks nerkowy, osmolarność moczu wówczas, gdy było to możliwe. W pozostałych przypadkach przyjęto, że uszkodzenie nerek sklasyfikowane jako „F”, „L”, „E” w skali RIFLE a także występowanie konieczności leczenia nerkozastępczego świadczy o utrwalonym uszkodzeniu nerek.

Dializę otrzewnową przeprowadzono u 1 pacjenta w grupie badanej. Powyższy tryb terapii nerkozastępczej wciąż jest najpowszechniej stosowany w tej populacji pacjentów. Wynika to przede wszystkim z braku konieczności wytworzenia dostępu do dużych naczyń żylnych i używania cewników, których rozmiar uniemożliwia zastosowanie innych metod u noworodków. Co prawda postęp dokonany w ostatnich latach pozwolił na częstsze stosowanie metod ciągłej terapii nerko zastępczej u dzieci, to jednak u noworodków z małą masą ciała wciąż możliwości techniczne są ograniczone. Dodatkowo współistniejące inne stany chorobowe, takie jak martwicze zapalenie jelit, MOF, przepuklina przeponowa, sepsa wymagająca stosowania leków obkurczających naczynia, przebyte zabiegi chirurgiczne dotyczące jamy brzusznej oraz konieczność heparynizacji mogą stanowić stałe lub tymczasowe przeciwwskazanie do

przewodzenia albo dializy otrzewnowej bądź też metod ciągłej terapii nerkozastępczej w tym hemofiltracji lub hmodiafiltracji [34, 114, 115].

Po zastosowaniu analizy wariancji żadna z badanych przez mnie zmiennych, takich jak: wiek płodowy, oliguria, stosowanie dopaminy, furosemidu, amin katecholowych, podwyższenie stężenia mediatorów stanu zapalnego w surowicy krwi, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi czy rodzaj bakterii powodującej sepsę - nie okazały się istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia utrwalonej niewydolności nerek.

Niewiele wiadomo o odległych następstwach epizodów AKI. Wyniki badań na modelu zwierzęcym sugerują, iż nawet po pojedynczym epizodzie AKI, naprawa histologiczna jest niepełna, a ogniskowe włóknienie mięszu może postępować [116]. Dane z piśmiennictwa omawiającego progresję AKI w kierunku schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów pediatrycznych są nieliczne. Jak podaje Hui-Stickle i wsp., 34% dzieci po epizodzie AKI miało pogorszenie funkcji nerek lub wymagało zastosowania dializ [117].

Askenazi i wsp. zaobserwowali u 79,9% pacjentów odsetek przeżycia po 3-5 latach od epizodu AKI, a u 9,1 % chorych wystąpiła schyłkowa niewydolność nerek [54].

White jest autorką metaanalizy dotyczącej noworodków o niskiej masie ciała, jako populacji narażonej na leki nefrotoksyczne i infekcje uogólnione. W świetle przedstawionych przez nią wyników, 70% noworodków z masą ciała 1500-2500 g było obciążone ryzykiem wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek w późniejszym okresie życia, w porównaniu z noworodkami donoszonymi. Analiza ta nie dotyczyła jednak związku przewlekłej niewydolności nerek z przebyciem AKI w okresie noworodkowym [118]. Także badania Iacobelli i wsp. oceniające 6-letnie dzieci, które urodziły się jako wcześniaki i przebyły epizod hipotensji, wskazały, że u tych pacjentów stwierdzano częściej mikroalbuminurię, co jak wiadomo - świadczy o uszkodzeniu nerek [119].

5.8. Klasyfikacja według skali RIFLE

Omawiając wyniki próby zaadaptowania skali RIFLE do oceny stopnia uszkodzenia funkcji nerek w przebiegu sepsy późnej w grupie przedwcześnie urodzonych noworodków należy z naciskiem podkreślić brak opracowań związanych z wykorzystaniem tej skali klasyfikacyjnej w najmłodszej grupie wiekowej. U dorosłych pacjentów, u których występowały problemy nefrologiczne, skala ta stosowana jest powszechnie [82, 83, 84]. W 2007 roku Akcan-Arikan

wprowadziła modyfikację tej skali do wykorzystania w pediatrii (pRIFLE). Różni się ona od skali RIFLE niższą wartością stężenia kreatyniny w surowicy krwi niezbędnym do przyporządkowania do kategorii „F” [87]. W pediatrii przydatność tej klasyfikacji została już potwierdzona [85, 86]. Użycie jej jest tym łatwiejsze, iż testy niezbędne do klasyfikacji, czyli oznaczenie stężenia kreatyniny w osoczu i oszacowanie na tej podstawie wartości GFR oraz pomiar diurezy godzinowej, są ogólnie dostępne. Niemniej w neonatologii istnieje szereg ograniczeń związanych z definiowaniem niewydolności nerek zgodnie z pRIFLE [54]. Poza ogólnymi ograniczeniami tej metody, które dotyczą wszystkich grup wiekowych, specyfika okresu noworodkowego (a przede wszystkim wcześniactwo) dodatkowo mogą wpływać na czułość i swoistość skali. W okresie noworodkowym na wartość stężenia kreatyniny osoczu w ciągu pierwszych dni życia wpływa jej stężenie w surowicy u matki. A zatem oznaczenie stężenia nie określa jedynie funkcji nerek noworodka. W zależności od dojrzałości noworodka, wartość GFR podlega zmianom w ciągu pierwszych tygodni i miesięcy życia. Zakres norm dla kreatyniny oraz oszacowanego na tej podstawie GFR jest szeroki i koreluje z dojrzałością i wiekiem noworodka. Należy podkreślić, iż w pierwszych 2 tygodniach życia wartość GFR jest znacznie niższa niż w późniejszym okresie. Ponadto u noworodków obserwuje się podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi, co może znacznie utrudniać interpretację stężenia kreatyniny, jeżeli do pomiaru używa się metody Jaffego [54].

Mając na uwadze powyższe ograniczenia, odniosłam je do swojego badania. Pomiar stężeń kreatyniny w surowicy wykonywany był przy użyciu metod enzymatycznych, dzięki czemu hiperbilirubinemia nie zaburzała tej oceny. Badanie dotyczyło sepsy późnej, stwierdzanej po 5 dobie życia, więc pomiar stężenia kreatyniny nie odzwierciedlał transferu przezłożyskowego. Zmiany osoczkowego stężenia kreatyniny odnosiłam do tabel referencyjnych, uwzględniających dojrzałość noworodka oraz dobę życia. Na podstawie opracowania Tahyyila i wsp. dotyczącego ekstremalnie niedojrzałych noworodków przyjęto, że „złotym standardem” potwierdzającym niewydolność nerek w moim badaniu będzie podwyższenie stężenia kreatyniny powyżej 90 percentyla dla danej doby i wieku płodowego [62]. GFR wyliczano na podstawie wzoru Schwartza i wsp. w modyfikacji dla noworodków przedwcześnie urodzonych [120].

W tej pracy obliczano wyjściowy GFR oraz powtarzano obliczenia co najmniej 2 razy w trakcie terapii sepsy. W przypadku braku wyniku oznaczenia stężenia kreatyniny przed pogorszeniem stanu ogólnego, a jedynie dostępnych pomiarów w trakcie infekcji, przyjęto założenie, że

utrzymujące się stężenie kreatyniny w surowicy krwi powyżej 1,5 mg/dl (130 μ mol/l), odpowiada spadkowi GFR do wartości mniejszej niż 50% [60].

Jednakże ten problem dotyczył nie tylko danych zawartych w niniejszej pracy, ponieważ wielu autorów opisywało konieczność przyjęcia wstępnych, teoretycznych założeń dotyczących wyjściowej wartości GFR. Takie oszacowania nie były poparte rzeczywistym stężeniem kreatyniny ze względu na brak wyjściowego pomiaru tej substancji w surowicy krwi [68, 101, 121].

Drugie kryterium oceny w skali pRIFLE, czyli zmiana diurezy godzinowej okazała się także niedoskonałym parametrem, ponieważ niewydolność nerek u noworodków częstokroć przyjmuje postać nieoliguryczną. Zaś w przypadku, gdy oliguria wystąpi - czas trwania tego epizodu bywa znacznie krótszy niż konieczny do przyporządkowania do skali pRIFLE [4]. Spostrzeżenia Akcan-Arikan dotyczące przydatności kryterium związanego ze stężeniem kreatyniny niż pomiaru diurezy pozostają w zgodzie z moimi obserwacjami [87]. Zastosowanie obu kryteriów łącznie wykluczyło z dalszej obserwacji 35 pacjentów, uniemożliwiając analizę. Zbadano więc niezależnie każde kryterium klasyfikacji, a także określono czułość i swoistość skali w porównaniu do innych metod służących do rozpoznania niewydolności nerek. Klasyfikując pacjentów według spadku wartości GFR, niewydolności nerek nie rozpoznano u 63,75% pacjentów. Do klasy „R” - ryzyka należało 10%. Natomiast do klasy „I” - uszkodzenia przyporządkowano 20%. U 6,25 % rozpoznano niewydolność na poziomie „F”. Gdy jako kryterium przyjęto zmniejszenie diurezy dobowej, AKI nie stwierdzono u 81,25% pacjentów. Do warstwy „R” zakwalifikowano - 7%. W klasie „I” znalazło się - 2,5%, podczas gdy 7% miało uszkodzenie „F”, a 1,25% „L”.

Pacjent u którego niewydolność nerek należy klasyfikować jako „L” – utrata funkcji, nie mógł być przyporządkowany do tej kategorii ściśle według wytycznych, gdyż wcześniej niż przed 30 dobami trwania niewydolności nerek zastosowano u niego dializę otrzewnową jako metodę ratującą życie. Obecnie niektóre ośrodki wprowadzają nową klasyfikację niewydolności nerek - AKIN, która właśnie w takich przypadkach ma niewielką przewagę nad skalą RIFLE, gdyż według niej wszyscy pacjenci z terapią nerkozastępczą przyporządkowani są do AKIN 3 [82, 83].

Na podstawie wyników obecnej pracy, gdy rozpatrujemy kryterium związane ze spadkiem GFR, czułość skali RIFLE wynosiła 75%, a swoistość 97%. Tymczasem czułość klasyfikacji w przypadku obniżenia diurezy wynosiła jedynie 37%, przy swoistości 97,7%.

Diagnozowanie w niniejszym badaniu niewydolności nerek na podstawie parametru, jakim było utrzymujące się podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 130 $\mu\text{mol/l}$ cechowało się niską czułością - 51%. Był to jednak test w 100% swoisty. Dobowe narastanie stężenia kreatyniny powyżej 22 $\mu\text{mol/l}$ charakteryzowało się czułością rzędu 64% i swoistością na poziomie 95%.

Skala RIFLE określona na podstawie spadku GFR może zatem stanowić test o stosunkowo dobrej czułości. Dodatkowo spełnia ona kilka warunków koniecznych do uznania testu za klinicznie przydatny. Opiera się na łatwo dostępnych oznaczeniach o znikomej inwazyjności, w zadowalającym stopniu koreluje z ciężkością uszkodzenia funkcji nerek, jest swoista, zatem potwierdza diagnozę minimalizując ryzyko wyników fałszywie dodatnich. Niemniej należy pamiętać, że czułość nie jest najwyższa, a więc mogą przy jej stosowaniu występować wyniki fałszywie ujemne. Niska czułość tej klasyfikacji wynika również z testów w niej używanych, gdyż podwyższenie stężenia kreatyniny w osoczu i obniżenie wartości GFR a także występowanie epizodów oligurii było późnymi konsekwencjami zaburzeń funkcjonowania nerek, a nie markerami uszkodzenia jako takimi.

W badaniach nad populacją starszych pacjentów - zarówno dzieci jak dorosłych - udowodniano przydatność skali RIFLE w przewidywaniu umieralności i ryzyka niewydolności nerek [83, 84, 85, 86, 87, 88]. Jednak określenie ryzyka progresji zmian przy użyciu tej skali jest utrudnione [68]. Brak badań w grupie noworodków z małą urodzeniową masą ciała oraz przedwcześnie urodzonych nad adaptacją RIFLE uniemożliwia stwierdzenie, w jakim stopniu klasyfikacja ta pomoże prognozować ryzyko niewydolności nerek oraz umieralność.

Oceniając testy diagnostyczne w niewydolności nerek u noworodków należy mieć na względzie fakt, iż AKI jest jednostką chorobową o wieloczynnikowej etiologii i zróżnicowanym przebiegu. Z tego wynika jasno, iż pojedyncza metoda nie zapewnia kompletnych informacji na temat AKI i najkorzystniejsza byłaby jednoczesna ocena wielu markerów w surowicy i moczu. Choć wprowadzenie nowych metod oceny funkcji nerek wydaje się niezbędne, to, jak już nadmieniałam, nowe markery takie jak cystatyna C, NGAL, IL 18, KIM-1 czy LFABP wciąż nie znajdują klinicznego zastosowania w neonatologii [116].

Poza dyskutowanymi powyżej problemami metodologicznymi, obecna praca napotkała kilka ograniczeń. Po pierwsze - było to badanie obserwacyjne i retrospektywne, zatem miało mniejszą moc dowodową, niż badanie prospektywne. Po drugie - reprezentowało wyniki zebrane w jednym ośrodku a liczba objętych obserwacją noworodków nie była wystarczająco duża, co utrudniało analizę statystyczną i zmuszało do ostrożności w interpretacji wyników. Ponadto, dotyczyło ono kohorty noworodków przedwcześnie urodzonych, więc ze względu na specyfikę wcześniactwa oraz dynamikę w rozwoju pacjentów populacja ta była wewnętrznie zróżnicowana pomimo, że pod względami demograficznymi grupy w opracowaniu były podobne. Dodatkowo, uwarunkowania wystąpienia AKI były wieloczynnikowe. Potrzebne byłoby badanie wieloośrodkowe z większą liczebnością pacjentów aby wyciągane ostateczne wnioski miały moc statystyczną.

Należy jednak podkreślić, że było to pierwsze opracowanie dotyczące przebiegu ostrej niewydolności nerek w trakcie sepsy późnej u noworodków przedwcześnie urodzonych, a analiza piśmiennictwa zarówno polskiego jak i zagranicznego potwierdza pionierski charakter tego badania. Mimo ograniczonej liczby obserwowanych pacjentów dostarczyło ono cennych danych dotyczących epidemiologii AKI. Podjęto się w nim oceny częstości wystąpienia zgonu oraz progresji niewydolności nerek w przebiegu sepsy powikłanej AKI, wraz z próbą określenia czynników ryzyka powyższych niepomyślnych zdarzeń. Ponadto, po raz pierwszy w diagnostyce niewydolności nerek u wcześniaków zastosowano skalę RIFLE i wstępnie porównano jej skuteczność z innymi dostępnymi metodami.

Wyniki niniejszej pracy powinny posłużyć jako podstawa oceny działań, w efekcie których poprawi się rokowanie u noworodków zagrożonych wystąpieniem niewydolności nerek w przebiegu sepsy. Niemniej wskazują one na pilną potrzebę wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej oznaczenia wczesnych markerów AKI w tej grupie wiekowej.

6. Wnioski

1. Rokowanie w ostrej niewydolności nerek:
 - 1.1 Wystąpienie AKI w przebiegu sepsy znacznie zwiększa śmiertelność (61,5% vs 4,8%) u noworodków przedwcześnie urodzonych.
 - 1.2 U noworodków z niewydolnością wielonarządową w przebiegu sepsy AKI występuje 10 x częściej.
 - 1.3 Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami badaną i kontrolną w zakresie częstości IVH, PDA i BPD.
 - 1.4 Nerkowa niewydolność nerek zdecydowanie częściej występowała w grupie dzieci z przebytą wcześniej AKI (41% vs 2,4%).
2. Potencjalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zgonu okazały się epizody hipotensji, oliguria, konieczność stosowania dopaminy, furosemidu, katecholamin, oraz stwierdzenie we krwi innego patogenu niż gronkowiec koagulazoujemny.
3. W klasyfikowaniu noworodków przedwcześnie urodzonych przy pomocy skali RIFLE konieczne jest niezależne rozpatrywanie kryterium obniżenia GFR ($RIFLE_{GFR}$) oraz zmniejszenia diurezy ($RIFLE_{Uo}$). Modyfikacja skali $RIFLE_{GFR}$, ale nie $RIFLE_{Uo}$, okazała się być przydatnym testem o stosunkowo dobrej czułości wynoszącej 75% i swoistości 97%

7. Streszczenie

Celem niniejszej pracy była ocena przebiegu i rokowania a także rozpoznanie czynników podnoszących ryzyko zgonu w ostrej niewydolności nerek w trakcie późnej sepsy u wcześniaków. Celem dodatkowym pracy była również próba adaptacji skali RIFLE do oceny stopnia uszkodzenia funkcji nerek w przebiegu sepsy późnej u noworodków urodzonych przedwcześnie.

W retrospektywnym badaniu przeanalizowano przypadki wystąpienia niewydolności nerek w przebiegu sepsy późnej u noworodków leczonych w Klinice Neonatologii Katedry Ginekologii i Położnictwa CMUJ w Krakowie w latach 2004-2009. Noworodki, u których zdiagnozowano sepsę późną podzielono na dwie grupy: pacjentów, u których wystąpiła niewydolność nerek oraz grupę kontrolną, z sepsą niepowikłaną ONN. Dla potrzeb badania założono, że o niewydolności nerek świadczyły wartości stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 90 percentyla przyjęte dla danej doby życia oraz wieku płodowego. Dodatkowo porównano powyższe kryterium z następującymi parametrami: utrzymującym się stężeniem kreatyniny w surowicy krwi powyżej 1,5 mg/dl (130 $\mu\text{mol/l}$), co odpowiadało spadkowi GFR do wartości mniej niż 50% oraz narastaniem po 4 d.ż. stężenia kreatyniny w surowicy o 22 $\mu\text{mol/l}$ dobę. Ograniczenia związane ze zmiennością wartości stężenia kreatyniny w pierwszym tygodniu życia nie dotyczyły badanych w tej pracy pacjentów, gdyż były to noworodki leczone z powodu późnej sepsy, która wystąpiła po 5 dobie życia.

Analizą statystyczną objęto 80 noworodków. W grupie badanej było 39, a w grupie kontrolnej 41 dzieci. Pod względem dojrzałości płodowej, masy ciała i płci grupy nie różniły się w sposób istotny. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu oprogramowania PASW Statistics 17.0

Noworodki w obu grupach porównywano pod względem częstości wystąpienia u nich pierwotnych punktów końcowych jakimi były: zgon, niewydolność wielonarządowa, nerkowa niewydolność nerek, średni czas wentylacji mechanicznej oraz wtórnych punktów końcowych obejmujących najczęstsze stany chorobowe współistniejące, takie jak wylewy śródczaszkowe IVH III i IV stopnia, przetrwały przewód tętniczy, dysplazja oskrzelowo płucna. Podjęto próbę określenia czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z podaniem ilorazu szans.

Wyniki pracy wykazały że, wystąpienie AKI w przebiegu sepsy istotnie zwiększało śmiertelność (61,5% vs 4,8%). Potencjalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zgonu okazały się epizody hipotensji (OR 14,3 [4,22-48,46]), oliguria (OR-36 [95% CI 4,58-288,5]), konieczność stosowania dopaminy (OR 42,5[5,34-338,05]), furosemidu (OR 17,4 [3,74-81,5]), katecholamin (OR 14,57 [3,6-58,89]), oraz stwierdzenie we krwi innego patogenu niż gronkowiec koagulazoujemny. Niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zgonu okazało się narastanie wartości CRP (OR 0,98 [0,97-0,99]). Niewydolność wielonarządowa występowała 10 razy częściej w grupie z AKI i sepsą w porównaniu do grupy bez niewydolności nerek. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie występowania IVH, PDA i BPD. Średnia wartość czasu wentylacji mechanicznej była dłuższa w grupie z AKI (16 vs 4 dni). Nerkowa niewydolność nerek częściej występowała w grupie z przebyłym AKI (41% vs 2,4%), przy czym żaden z badanych czynników nie okazał się istotny statystycznie w zwiększeniu prawdopodobieństwa nerkowej niewydolności nerek.

W klasyfikowaniu pacjentów przy pomocy skali RIFLE konieczne jest niezależne rozpatrywanie kryterium obniżenia GFR ($RIFLE_{GFR}$) oraz zmniejszenia diurezy ($RIFLE_{U_0}$). Według $RIFLE_{GFR}$ u 63,75% pacjentów nie wystąpiło AKI. Natomiast 10% analizowanych noworodków należało do klasy „R” - ryzyka, 20% pacjentów do klasy „I” - uszkodzenia, a u 6,25% dzieci stwierdzono niewydolność na poziomie „F”. Według $RIFLE_{U_0}$ AKI nie stwierdzono u 81,25% pacjentów, podczas gdy 7% noworodków należało do warstwy „R”, 2,5% dzieci do klasy „I”. Jedynie u 7% stwierdzono uszkodzenie RIFLE „F”, a u 1,25% dzieci uszkodzenie – „L”.

W porównaniu do „złotego markera”, jakim jest stwierdzenie podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy powyżej 90 percentyla dla danego wieku płodowego oraz doby życia, a także innych markerów w diagnostyce AKI u noworodków przedwcześnie urodzonych, modyfikacja skali $RIFLE_{GFR}$, ale nie $RIFLE_{U_0}$, okazała się być przydatnym testem, o stosunkowo dobrej czułości wynoszącej 75% i swoistości 97%.

Niniejsza praca jest pierwszym opracowaniem dotyczącym przebiegu ostrej niewydolności nerek w trakcie sepsy późnej u noworodków przedwcześnie urodzonych. Mimo ograniczonej liczby obserwowanych pacjentów dostarczyła ona danych dotyczących epidemiologii AKI. Podjęto się w niej oceny częstości zgonu oraz progresji niewydolności nerek w przebiegu sepsy

powikłanej AKI wraz z próbą określenia czynników ryzyka powyższych niepomyślnych zdarzeń. Ponadto, po raz pierwszy w diagnostyce niewydolności nerek u wcześniaków zastosowano skalę RIFLE i wstępnie porównano jej skuteczność z innymi dostępnymi metodami.

Ze względu na ograniczenia tej analizy związane z charakterem badania (retrospektywne, jednoośrodkowe, dotyczące grupy o stosunkowo niewielkiej liczebności) konieczne byłoby przeprowadzenie randomizowanych badań w większej grupie noworodków przedwcześnie urodzonych w celu oceny zapadalności na AKI, czynników ryzyka zgonu, dalszego rokowania w niewydolności nerek oraz przydatności skali RIFLE. Pozwoli to w przyszłości na podejmowanie działań terapeutycznych poprawiających rokowanie, a także uzasadnia konieczność wprowadzenia innych, wczesnych markerów AKI.

8. Summary

The objective of this study was to assess the course and prognosis for acute kidney injury (AKI) in late onset sepsis (LOS) in preterm newborns. It was also to identify risk factors for death and describe the association between AKI and outcome in septic preemies. The additional aim of the study was to apply RIFLE criteria for classification the severity of AKI during sepsis in newborns.

A retrospective study was performed in the Neonatology Clinic of the Gynecology and Obstetrics of the Jagiellonian University in Krakow between the years 2004-2009 analysed cases of AKI in late onset sepsis. All preterm newborns with diagnosed LOS (according to current definition criteria) were included into analysis and divided into two groups: 1) examined group - patients with AKI, and 2) control group – without AKI.

For the purpose of this study, the definition of kidney failure was based on gestation- and postnatal-age-based reference charts with serum creatinine concentration values in extremely premature newborns. (Serum creatinine concentration exceeding 90th percentile was assented to be the marker of AKI). This test was compared to other parameters of AKI, such as: serum creatinine concentration above 1,5 mg/dl (130 μ mol/l), which indicated the decrease of GFR to less then 50%; and to serum creatinine concentration rising 22 μ mol/l per day. Serum creatinine as a biomarker of AKI has certain limitations connected with its concentration changes in serum during the first week of life. They do not, however, apply to this study, which refers to late onset sepsis, condition diagnosed over this period of life.

The statistical analyses evaluated 80 patients. The examined group included 39 newborns were included, whereas, control group comprised of 41 babies. There were no significant differences in the demographic features such as sex, week of gestation, and birth weight. P value <0,005 was assumed to be statistically important. The analysis was performed using PASW Statistics 17.0.

Mortality, incidence of MOF, renal failure and mean time of mechanical ventilation as primary endpoints were compared in both groups. Additionally the frequency of common comorbidities: IVH, PDA and BPD were assessed as secondary endpoints. The study was also an

attempt to define risk factors of death.

The results of the analyses proved, that AKI in the course of sepsis increased mortality (61,5% vs 4,8%). The potential risk factors of death were hypotensia (OR 14,3 [4,22-48,46]), oliguria (OR-36 [95% CI 4,58-288,5]), use of dopamine (OR 42,5[5,34-338,05]), furosemide (OR 17,4 [3,74-81,5]), catecholamines (OR 14,57 [3,6-58,89]) and existence of a pathogen other than Coagulase negative staphylococcus. The rise in CRP (OR 0,98 [0,97-0,99]) proved to be an independent factor diminishing risk of death. MOF accompanying sepsis appeared 10 times more often in the group with AKI. There were no important differences in comorbidities such as IVH, PDA and BPD between two groups. The mean time of assisted ventilation was longer in the group with AKI (16 vs 4 days). Intrinsic renal failure was more frequent in the AKI group (41 vs 2,4%). None of the analysed factors, however, proved to be statistically significant for increased risk of intrinsic renal failure.

The pRIFLE classification for severity of AKI is usually based on 2 criteria: serum creatinine changes (RIFLE_{GFR}) and urinary output (RIFLE_{Uo}), which should be investigated separately for preterm newborns, concluding from this study. According to RIFLE_{GFR}, 63,75% of patients did not have AKI, 10% were included into “R” – risk class, 20% were diagnosed to have “I” – injury and 6,25% babies had “F” – failure. According to RIFLE_{Uo} 81,25% of patients did not have AKI, whereas 7% belonged to “R”, 2,5% had “I”. Only 7% were included to “F” class and 1,25% newborns had “L” – loss of kidney function.

Compared to other tests and markers of AKI used for extremely premature newborns, the modification of RIFLE_{GFR} (but not RIFLE_{Uo}) was an useful scale. The sensitivity of RIFLE_{GFR} came to 75% and specificity 97%.

This was the first study on AKI associated with LOS in preterm newborns. In spite of relatively small number of observed patients, it gave valuable information on epidemiology of AKI. It attempted to define the mortality rate in AKI in sepsis and its progression to terminal renal failure. It also identified specific risk factors for death. In this study pRIFLE classification was used for the first time for diagnosing AKI in extremely premature newborns. RIFLE effectiveness was compared to other available methods.

Taking some limitations of the study into account (it was retrospective, one-centered trial on 80 patients) it may be useful to design randomized study to assess overall incidence and morbidity of AKI and further adaptation of RIFLE classification. That would allow to prevent and treat AKI more effectively and improve the outcomes. One should also consider introducing novel biomarkers for an early detection of AKI in this specific group of patients.

9. Piśmiennictwo

1. **Mathur NB, Agarwal HS, Maria A.** Acute renal failure in neonatal sepsis. *Ind J Ped.* 2006; 73(6):499-502.
2. **Agras PI, Tarcan A, Baskin E i wsp.** Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail.* 2004; 26(3):305-309.
3. **Gouyon JB, Choker G.** Diagnosis of Acute Renal Failure in Very Preterm Infants. *Biol Neonat.* 2004; 86:212-216.
4. **Andreoli SP.** Acute Renal Failure in the Newborn. *Semin Perinatol.* 2004; 28(2):112-123.
5. **Norman J.** *Pediatrics.* Nowy Jork. 1979; 475:63.
6. **Gouyon JB, Guignard JP.** Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:1037-44.
7. **Modi N.** Textbook of Neonatology. 2001;39: 1027.
8. **Estremadoyro L, Loza C, Cieza J.** Factors associated with mortality in acute renal failure (ARF) in children. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(1):106-109.
9. **Plotz FB, Hulst HE, Twisk JW, Bokenkomp A, Markhorst DG, van Wijk JA.** Effect of acute renal failure on outcome in children with severe septic shock. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(8):1177-81 .
10. **Csaicsich D, Russo- Schaff N, Messerschmitt A i wsp.** Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(5-6):153-157.
11. **Stoll BJ.** Infections of the neonatal infant. W: Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF Kliegman RM (red.). *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: Saunders Elsevier.2007; 18/E: 794-802.
12. **Szczapa J, Wojsyk- Banaszak I.** *Wybrane problemy zakażeń okresu noworodkowego.* Poznań : Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych. 2005; 120-121.
13. **Lauterbach R.** ABC zakażeń u noworodka. *Medycyna Praktyczna.* 2001; 19-20.
14. **Pietrzyk JJ.** Posocznica i wstrząs septyczny u dzieci. *Med Prakt.* 1998; 5:10-16.
15. **Tessy AJ, Suma PP, Norman J.** Neonatal early onset E.coli disease.The effect of intrapartum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998; 152: 35-40.
16. **Polin RA, Spitzer AR.** Infection and Immunity. W: Spitzer AR Pollin RA (red). *Fetal and Neonatal secrets.* Philadelphia: Hanley &Belfus, INC. 2001; 265-9.

17. **Dzierżanowska D.** Bakteriemia, sepsa, wstrząs septyczny. *Antybiotykoterapia praktyczna*. Bielsko Biała : Alfa- medica press. 2009; 5.5:464-454.
18. **Cinel I, Dellinger RP.** Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20: 345-52.
19. **Loza R, Estremadoyro L, Loza C, Cieza J.** Factors associated with mortality In acute renal failure (ARF) in children. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 106-109.
20. **Burzyńska EE, Kornacka MK.** Ocena morfologiczna i czynnościowa nerek u noworodka. *Klin Ped*. 2002; 5: 2.
21. **Mirecka J.** Układ moczowy. W: Mirecka J, Litwin JA Cichocki T. (red.) *Kompendium Histologii*. Kraków: Collegium Medicum UJ. 1996; 18:300-309.
22. **Davis ID, Avner ED.** Nephrology. w: Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF Kliegman RM.(red.) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia; Saunders Elsevier, 2007;18/E: 2163-66.
23. **Whyte DA, Fine RN.** Ostra niewydolność nerek u dzieci. *Ped Dylp*. 2009; 13(3): 28-34.
24. **Cataldi L, Loeline R, Moreth U i wsp.** Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90: 514-19.
25. **Sladen RN, Prough DS.** Perioperative renal protection. *Probl Anesth*. 1997;9: 314-331.
26. **Halpenny M, Lakshmi S, O'Donnel A i wsp.** Fenoldopam: renal and splanchnic effects in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anaesth*. 2001;56: 953-6.
27. **Nafday SM, Satlin LM, Benchimol C, Brion LP, Edelmann CM.** Renal disease. *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005; 42:2018-31.
28. **Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C.** Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol*. 2008;109(4):e95-100.
29. **Wan L, Bellomo R, Di Giantomasso D, Ronco C.** The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Care*. 2003; 9(6): 496-502.
30. **Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C i wsp.** Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know. *Crit Care Med*. 2008;36, 4(suppl): s198-203.
31. **Price PM, Safirstein RL, Magyesi J.** The cell cycle and acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009; 76 (6): 604-613.
32. **Boulon S, Westman BJ, Hutten S, Boisver FM, Lamond AI.** The nucleolus under stres.

Mol Cell. 2010;40(2): 216-227.

33. **Wyllie AH**. Where, o death, is thy sting? A brief review of apoptosis biology. *Mol Neurobiol*. 2010;42: 4-10.

34. **Pietrzyk JA**. Ostra niewydolność nerek. w: Pietrzyk JJ.(red.) *Wybrane zagadnienia z pediatrii*. Kraków : Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. 2004; 467-472.

35. **Gobe G, Hang XJ, Cuttle L i wsp.** :Bcl-2 genes and growth factors in the pathology of ischemic acute renal failure. *Immunol Cell Biol*. 1999;77(3): 279-286.

36. **Andreoli SP**. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24;253-263.

37. **Kelly KJ, Baird NR, Greene AL**. Induction of stress response proteins and experimental renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int*. 2001;59: 1798-1802.

38. **Basil DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL**. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long- term outcome. *Am J Physiol*. 2001; 281: F887-99.

39. **Basil DP**. The endothelial cell In ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int*. 2007;72: 151-156.

40. **Schreir RW, Wang W**. Acute renal failure and sepsis. *New Eng J Med*. 2004;351: 2.

41. **Treszl A, Toth- Heyn P, Kotsis I**. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol*. 2002;17: 713-717.

42. **Vandijck DM, Reyvoet E, Blot SI, Vandecasteele E, Hoste EA**. Severe infection, sepsis and acute kidney injury. *Acta Clin Belg Suppl*. 2007;2: 332-336.

43. **Mariano F, Cantaluppi V, Stella M. i wsp.** Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alternations in septic burns patients. *Crit care*. 2008; 12: R42-54.

44. **Camussi G, Mariano F, Biancone L i wsp.** Lipopolisacharide binding protein and CD14 modulate synthesis of PAF by human monocyte and mesangial and endothelial cells stimulated with LPS . *J. Immunol*. 1995;155: 316-324.

45. **Cunningham PN, Dyanov HM, Park P i wsp.** Acute renal failure in endotoxemia caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol*. 2002;168: 5817-5823.

46. **Chen LW, Chang WJ, Wang JS, Hsu CM.** : Interleukin-1 mediates thermal injury-induced lung damage through C- Jun NH2 terminal kinase signaling. *Crit care*. 2007;35: 1113-1122.

47. **Heinzelmann M, Mercer- Jones MA, Passmore JC**. Neutrofilis and renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1999;34: 384-399.

48. **Grenda R, Litwin M.** Ostra niewydolność nerek u dzieci. w: Matuszkiewicz- Rowińska J.(red.) Warszawa : PZWL, 2006.
49. **Luster AD.** Chemokines: chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med.* 1998;338: 436-445.
50. **Langenberg C, Bellomo R, May C i wsp.** Renal blood flow in sepsis. Research. *Crit care.* 2005;9: R363-374.
51. **Dujardin M, Luypt R Vandenbroucke F i wsp.** Combined T1-based perfusion MRI and MR angiography in kidney: First experience in normals and pathology. *Eur J Radiol.* 2007; 27.
52. **Vanpee M, Blennow M, Linne T i wsp.** Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during childhood. *J Pediatr.* 1992; 121: 784-788.
53. **Drukker A, Guignard JP.** Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14: 175-182.
54. **Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL.** Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol.* 2009;24; 265–274.
55. **Guignard JP, Drukker A.** Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics.* 1999;103.
56. **Gallini F, Maggio L, Romagnoli C.** Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000;15: 119-124.
57. **Ravindra L, Mehta RL, Pascual MT Soroko S, Chertow GM, for the PICARD Study Group.** Diuretics, Mortality, and Nonrecovery of Renal Function in Acute Renal Failure . *JAMA.* 2002; 288(20): 265-272.
58. **Grylack L, Medani C, Hultzen C i wsp.:** Non oliguric acute renal failure in the newborn: a prospective evaluation of diagnostic indexes. *Am J Dis Child.* 1982;36: 518-520.
59. **Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K.** Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics.* 1995;96: 484-489.
60. **Haycock GB.** Management of acute and chronic renal failure in the newborn. *Semin Neonat.* 2003;8: 325-334.
61. **Chevalier R, Campbell F, Brenbridge A.** Prognostic factors in neonatal acute renal failure. *Pediatrics.* 1984;74: 265-272.
62. **Thayyil S, Sheik S, Kempley ST, Sinha A.** A gestation and postnatal age based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. *J Perinatol.* 2008; 28(30): 226-

63. **Perlman JM, Tack ED.** Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship to neurologic outcome. *J Pediatr.* 1998;113: 875-879.
64. **Roberts DS., Haycock GB, Dalton RN i wsp.** Prediction of acute renal failure after birth asphyxia. *Arch Dis Child.* 1990;65: 1021-1028.
65. **Han WK, Bailly V, Abichanchani R, Thadhani R, Bonventa JV.** Kidney injury molecule1(KIM1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62: 237-244.
66. **Mishra J, Thiessen- Philbrook H, Dursun B i wsp.** Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006;70(1): 199-203.
67. **Van Biesen W, Vanholder R, Lemier N.: Defining Acute Renal Failure: RIFLE and Beyond.** Defining Acute Renal Failure: RIFLE and Beyond. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1: 1314-1319.
68. **Bagshaw SM, George C, Bellomo R.** Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit care.* 2008;12: R47-56.
69. **Miklaszewska M, Pietrzyk JA, Zachwieja K, Drożdż D, Sułowicz W.** Wczesne laboratoryjne markery ostrej niewydolności nerek. *Przegląd Lekarski.* 2006; 63(2): 81-84.
70. **Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA i wsp.** 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: R84-95.
71. **Dent CL, Ma Q, Dastrala S i wsp.** Plasma neutrophil gelatinase- associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007;11: R127-135.
72. **Villa P, Jimenez M, SorianoMC, Manzares J, Casanovas P.** Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction In critically ill patients. *Crit care.* 2005;9: R139-43.
73. **Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN.** Early diagnosis of acute kidney injury: the Promise of novel biomarkers. *Blood Purif.* 2009;28: 165-74.
74. **Devarajan P.** Neutrophil gelatinase- associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med.* 2010;4(2): 265-80. .
75. **Makris K, Markou N, Evodia E i WSP.** Urinary neutrophil gelatinase- associated lipocalin

as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(1): 79-82.

76. **Malczak J.** Diagnostyka usg układu moczowo- płciowego. w: Jakubowski W.(red.) *Diagnostyka ultrasonograficzna w gabinecie lekarza rodzinnego.* . Warszawa- Zamość : PTU Praktyczna ultrasonografia. 2003; 6.1: 160-202.

77. **HC, Schroeder C. Oppermann.** Diagnostyka ultrasonograficzna w pediatrii. Wrocław : Urban and Partner., 1999; 9; 105-147 .

78. **Palmer PES.** Diagnostyka ultrasonograficzna. Warszawa : PZWL. 2000;13: 167-193.

79. **Bellomo R, Ronco C, Kellum JA i wsp.** 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; R204-212.

80. **Kellum JA.** Acute kidney injury. *Crit care.* 2008;36 (suppl 4): S141-145.

81. **Liu KD, Brakeman PR.** Renal repair and recovery. *Crit Care Med.* 2008;36(suppl 4): S187-192.

82. **Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warncock DG, Levin A.** Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care.* 2008;12: R 110.

83. **Bagshaw SM, Georg C Bellomo R.** A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury In critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23: 1569-1574.

84. **Cruz D, Ronco C.** The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008;73(5): 538-46.

85. **Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R.** Serum creatynine 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(3): 933-9.

86. **Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA, Kneyber MC, Bokenkamp A.** Pediatric acute kidney injury In the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med.* 2008;34(9): 1713-7.

87. **Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL i wsp.** Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71: 1028-1035.

88. **Daher EF, Margues CN, Lima RS i wsp.** Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit- an assessment of prognostic factors. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(9-10): 128-

33.

89. **Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J.** Low dose dopamine In patients with early renal dysfunction: a placebo controlled randomised trial. *Lancet*. 2000; 356: 2139-43. .

90. **Friedrich JO, Adhikari N Herridge MS, Beyne J.** Metaanalysis:low dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Int Med*. 2005;142: 510-24.

91. **Lauschke A, Teichgraber UKM, Frei U, Eckhard KU.** Low dose dopamine worsens renal perfusion in patients with renal failure. *Kidney Int*. 2006;69: 1669-74.

92. **CTG, ANZICS.** *Lancet*. 2000;356: 2139-43.

93. **Marik PE.** Low dose dopamine: systematic review. *Int Care Med*. 2002;28: 877-83.

94. **Tobias JD.** Fenoldopam for controlled hypotension during spinal infusion in children and adolescents . *Paediatr Anaesth*. 2000;10: 261-72.

95. **Lassnigg A.** Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2003;11: 97-104.

96. **Mathur VS, Swan SK, Lambrecht LJ i wsp.** The effects of Fenoldopam on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med*. 1999;27: 1832-37.

97. **Hurkala (Woźniak) J, Lauterbach R, Pawlik D.** Treatment of ARF and oliguria/anuria with fenoldopam. *Med Sci Monit*. 2004;10(suppl 2): 109-111.

98. **Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A.** Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr*. 2005;51: 295–299.

99. **Karlowicz MG, Adelman RD.** Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol*. 1995;9: 718–722.

100. **Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC.** Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156: 893–900.

101. **Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh D.** An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 2125–2129.

102. **Shaheen IS, Watson AR, Harvey B.** Acute renal failure in children: etiology, treatment and outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006;17: 153–158.

103. **Wong W, McCall E, Anderson B, Segedin E, Morris M.** Acute renal failure in the

paediatric intensive care unit. *N Z Med J*. 1996;109: 459–461.

104. **Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA.** Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 4: 0–30.

105. **Wardle EN. i wsp.** Acute renal failure and multiorgan failure. *Nephron*. 1994; 66(3): 0-5.

106. **Hsu CW, Symons JM.** Acute kidney injury: can we improve prognosis? *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 2401–2412.

107. **Ho KM, Sheridan DJ** Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *Br Med J*. 2006;333: 420–425.

108. **AbayMC, Reyes JD, Everets K, Wisser J.** Current literature questions the routine use of low dose dopamine. *AANA Jour*. 2007;75(1): 57-63.

109. **Carcoana OV, Hines RL.** Is renal dose dopamine protective or therapeutic? Yes. *Crit Care Clin*. 1996;12: 677-685.

110. **Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR.** Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159: 1186–1192.

111. **Schaer GL, FinkMP, Parrillo JE.** Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: enhanced renal blood flow with combination pressor therapy. *Crit Care Med*. 1985;13: 492-496.

112. **Smoyer WE, McAdams C, Kaplan BS, Sherbotie JR.** Determinants of survival in pediatric continuous hemofiltration. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6: 1401-1409.

113. **Kim do J, Park SH, Sheen MR, Jeon US, Kim SW, Koh ES, Woo SK.** Comparison of experimental lung injury from acute renal failure with injury due to sepsis. *Respiration*. 2006;73: 815–824.

114. **Bonilla–Félix M.** Peritoneal dialysis in the Pediatric Intensive Care Unit. *Perit Dial Int*. 2009; 29 (Suppl 2): S183–S185.

115. **Walters S, Porter C, Brophy PD.** Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 37-48.

116. **Devarajan P, Goldstein SL.** Acute Kidney injury in childhood should we be worried about progression to CKD? *Pediatr Nephrol*. 2011;26: 509–522.

117. **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.

118. **White SL i wsp.** Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54: 248–261.

119. **Iacobelli S, Loprieno S, Bonsante F, Latorre G, Esposito L, Gouyon JB.** Renal function in early childhood in very low birthweight infants. *Am J Perinatol*. 2007;10: 587–592.

120. **Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A.** The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3): 571-90.

121. **Zapitelli M i wsp.** Ascertainment and Epidemiology of Acute Kidney Injury Varies with Definition Interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(4): 948–954. .

122. **Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E.** Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Tailand. *Pediatrics*. 2006;118: e786-791.

123. **Flynn JT.** Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2002;17: 61-69.

124. **Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR.** A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol*. 2001;49: 91–95.

125. **Ricci Z, Cruz D, Ronco C.** The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008;73: 538–546.