

Ostre uszkodzenie nerek oraz znaczenie oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy w okresie noworodkowym

Monika MIKLASZEWSKA¹

Przemko KWINTA²

Jacek A. PIETRZYK¹

¹Klinika Nefrologii Dziecięcej
Wydziału Lekarskiego UJ w Krakowie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jacek A. Pietrzyk

²I Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii
Wydziału Lekarskiego UJ w Krakowie
Kierownik Katedry i Kliniki:
prof. dr hab. med. Jacek J. Pietrzyk

Słowa kluczowe:

- ostre uszkodzenie nerek
- noworodki
- stężenie kreatyniny

Key words:

- acute kidney injury
- newborns
- creatinine concentration

Noworodki są szczególnie narażone na występowanie ostrego uszkodzenia nerek (ang. acute kidney injury - AKI). Częstość AKI w tej populacji wynosi od 8% do 24%, natomiast śmiertelność w przebiegu AKI sięga od 10% do 61%. Brak jest jednoznacznej definicji AKI u noworodków. Rozpoznawanie AKI opiera się na: zmianie stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) oraz zmniejszeniu diurezy. Zaburzenia te są jedynie późnymi konsekwencjami uszkodzenia nerek, a nie wskaźnikami samego ich uszkodzenia. Stężenie kreatyniny w surowicy może pozostawać niezmiennym do momentu utraty niemal połowy funkcji nerek a na wynik jej oznaczeń biochemicznych ma wpływ szereg leków lub stężenie bilirubiny w surowicy. W 1. dobie życia noworodków urodzonych przedwcześnie SCr zależy przede wszystkim od stężenia kreatyniny w surowicy matki w dniu porodu, od wieku dziecka (wyrażonego w godzinach życia), jak również od współistniejących chorób matki, w tym choroby nadciśnieniowej. Najwyższe stężenia kreatyniny obserwuje się u dzieci najbardziej niedojrzałych oraz leczonych inhibitorami cyklooksigenazy. Definiując AKI w populacji noworodków należy zwrócić uwagę nie tyle na bezwzględne wartości SCr, ile na patologiczne zmiany jej stężenia, zachodzące w czasie w odniesieniu do wieku płodowego oraz kalendarzowego. AKI jako powikłanie zamartwicy okołoporodowej występuje u 30% do 56% dzieci, przy czym u noworodków o bardzo małej urodzeniowej masie ciała (VLBW) jest ściśle powiązane ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Stąd istnieje konieczność poszukiwania nowych biomarkerów uszkodzenia nerek, których stężenia ulegają zmianom zanim dojdzie do wzrostu SCr. Oceniając użyteczność nowych wskaźników w pierwszym etapie należy przede wszystkim ustalić zakres ich wartości referencyjnych w poszczególnych populacjach noworodków.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 125-129)

Acute kidney injury and significance of serum creatinine estimation in the newborn

Newborns are at particular risk to develop acute kidney injury (AKI). Newborns' AKI incidence is estimated to vary from 8% to 24%, however, the mortality within its course ranges from 10% to 61%. There is no unambiguous AKI definition in newborns. AKI diagnosis is based upon two functional markers including serum creatinine (SCr) concentration increase and urine output (UO) decrease. But these two are only the late consequences of kidney injury - but not the markers of kidney injury itself. SCr is not a good marker of kidney function, as its concentration may not change until loss of virtually half of renal function. Furthermore, creatinine concentration is influenced by several medications and bilirubin. SCr concentration on the 1-st day of life in preterm newborns is mostly dependent on mother's serum creatinine, its postnatal age (in hours) and mother's comorbidities, including hypertensive disease in pregnancy. The highest SCr are observed in preterm children treated with cyclooxygenase inhibitors. Defining AKI in newborns - one should pay attention not only on the absolute values of SCr but also on the pathological fluctuations of its levels within time, according to gestational and postnatal age. AKI as a consequence of perinatal asphyxia occurs in 30% to 50% of children, however in very low birth weight (VLBW) newborns - it very closely correlates with increased mortality risk. There is an urgent need for development of clinical relevance of new AKI markers, which levels change before SCr increases. Assessing the usability of new AKI markers at the very first stage it is obligatory to determine their reference range in the specific newborns' populations.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 125-129)

Adres do korespondencji:
Dr med. Monika Miklaszewska
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
e-mail. mmiklasz@mp.pl

Wstęp

Częstość porodów przedwczesnych w większości krajów rozwiniętych od wielu lat utrzymuje się na względnie stałym poziomie, jednak w wielu istnieją niewielka tendencja wzrostowa. Istotnej poprawie uległo natomiast rokowanie noworodków urodzonych przedwcześnie. Zjawisko to szczególnie dotyczy noworodków o bardzo małej urodzeniowej masie ciała (VLBW - *very low birth weight*) [28, 32, 33, 42, 44]. Te dzieci, które przeżyją wczesny okres noworodkowy, narażone są występowanie odległych powikłań wcześniactwa, nie tylko neurologicznych, ale również nefrologicznych [19, 25, 29, 33].

Epidemiologia

Noworodki stanowią populację szczególnie narażoną na ostre uszkodzenie nerek (AKI - *acute kidney injury*). Częstość AKI wśród noworodków szacowana jest na 19/100 000/rok. AKI może wystąpić w okresie prenatalnym (np. nefropatia zaporowa), okołoporodowym (np. niedotlenienie okołoporodowe) oraz poporodowym (np. posocznica, wrodzone wady serca, procedury chirurgiczne, leki nefrotoksyczne) [35].

Epidemiologia AKI w tej populacji jest niedoszacowana, gdyż noworodki w około 50% przypadków prezentują jej nieoliguryczną postać, przy zachowanej diurezie powyżej 1 ml/kg/godz., pomimo bardzo poważnego dokonanego upośledzenia funkcji nerek [2, 23]. Dostępne wyniki badań wskazują, że częstość AKI u noworodków sięga od 8% do 24% a śmiertelność w jej przebiegu wynosi od 10% do 61%. Pomimo, że AKI jest częstym powikłaniem okresu noworodkowego, to jednak nadal nie ma porozumienia co do kryteriów jego rozpoznawania [5, 6].

Jak definiować AKI?

Przegląd piśmiennictwa ujawnia ponad 30 definicji AKI. Poszczególne definicje dotyczą jednak różnych populacji pacjentów oraz posługują się różnymi punktami końcowymi dla rozpoznania AKI. Punktem końcowym (w zależności od ośrodka) może być stężenie kreatyniny w surowicy (SCr) powyżej 1,2 mg/dl, 1,5 mg/dl lub konieczność leczenia nerkozastępczego [6].

Chertow i wsp. wykazali, że nawet (wydawałoby się niewielki) wzrost SCr o 0,3 mg/dl był powiązany ze zwiększoną śmiertelnością chorych dorosłych [10]. Z badań Price i wsp. wynikało, że wzrost SCr o 0,3 mg/dl w grupie 60 dzieci z ostrą niewydolnością krążenia wiązał się z 7-krotnie zwiększonym ryzykiem zgonu [37].

Noworodki były zazwyczaj wykluczane z badań dotyczących epidemiologii, przebiegu oraz leczenia AKI. Aktualnie brak jest porozumienia dotyczącego definiowania AKI u noworodków a poprawna definicja AKI w okresie noworodkowym staje się zarówno coraz trudniejsza do sformułowania jak i jednocześnie - coraz bardziej niezbędna. Konsekwencją tego stanu rzeczy są trudności w prowadzeniu badań wieloośrodkowych, porównywaniu uzyskiwanych wyników oraz w opracowaniu jednolitego protokołu postępowania diagnostycznego - terapeutycznego [12, 14].

Definiowanie i rozpoznawanie AKI w populacji noworodkowej jest problematyczne, gdyż najczęściej dokonywane jest na

podstawie dwóch zaburzeń funkcjonalnych: 1) zmiany stężenia SCr (czyli pośrednio zmiany wartości GFR) oraz 2) zmiany wielkości diurezy godzinowej (UO - *urine output*). Obydwa parametry są tylko i wyłącznie późnymi konsekwencjami uszkodzenia nerek, a nie markerami samego ich uszkodzenia. Idealny marker AKI powinien zmieniać swoje stężenie w krótkim czasie po zaistnieniu uszkodzenia oraz powinien być niezależny od GFR. SCr nie spełnia tych kryteriów, gdyż stężenie może się nie zmieniać do momentu utraty 25%-50% funkcji nerek. Mogą upłynąć całe doby do momentu istotnego wzrostu stężenia w surowicy. Ponadto, kreatynina jest aktywnie wydzielana przez cewki nerkowe - co istotnie zawyża wartość eGFR.

U noworodków szereg endogennych i egzogennych czynników może modyfikować wartości klasycznych wskaźników ostrego uszkodzenia nerek [15,49]. Różne metody laboratoryjne oznaczania stężenia SCr, liczne leki (trimetoprim, cymetydyna), bilirubina - istotnie wpływają na wyniki oznaczania stężenia SCr. Stężenie bilirubiny u noworodków podlega istotnym zmianom i ulega normalizacji po kilku dobach natomiast u noworodków urodzonych przedwcześnie - nawet po kilku tygodniach. Ma to znaczący wpływ na wynik oznaczania stężenia SCr w przypadku stosowania klasycznej metody Jaffe'a [6, 30].

Metoda Jaffe'a opiera się na detekcji kolorymetrycznej, która jest wrażliwa na różne niekreatyninowe chromogeny zawarte w surowicy. Kreatynina w tej metodzie w środowisku alkalicznym bezpośrednio reaguje z jonem pikrynianowym tworząc czerwono-pomarańczowy kompleks. Jednak około 20% reakcji kolorymetrycznej może być skutkiem obecności substancji innych niż kreatynina, takich jak: glukoza, kwas moczowy, ketony, cefalosporyny, furosemid, hemoglobina, paraproteiny, paraquat [40, 47].

Próba stworzenia definicji AKI u noworodków przy wykorzystaniu wskaźników wczesnego uszkodzenia nerek, będących uzupełnieniem markerów czynnościowych (SCr oraz UO) wydaje się być niezwykle istotna klinicznie.

We współczesnych badaniach klinicznych wykorzystywanych jest kilka definicji AKI w okresie noworodkowym. AKI definiowane jest jako: 1) wzrost SCr o 0,3 mg/dl w okresie 48. godz. [6]; 2) wzrost SCr powyżej 1,5 mg/dl w okresie 24-48 godzin (w przypadku prawidłowej funkcji nerek matki); 3) narastanie SCr o co najmniej 0,3 mg/dl na dobę; 4) brak spadku stężenia SCr poniżej stężenia matki w okresie 5-7 dni [49]; oraz - 5) diureza poniżej 0,5-1,0 ml/kg/godz. w okresie 24 godz. po ukończeniu 2. doby życia [4].

Nieprawidłowa ocena funkcji nerek może być przyczyną zaniżonej częstości AKI w oddziałach intensywnej terapii noworodków (OITN). Wiele dzieci już momencie przyjmowania na OITN może znajdować się już w nierozpoznanej fazie ostrego uszkodzenia nerek [14].

Odmienności patofizjologiczne

We wczesnym okresie okołoporodowym wartość eGFR (oznaczana na podstawie SCr) jest markerem niewiarygodnym, ponie-

waż u noworodków urodzonych o czasie stężenie kreatyniny w pierwszych 48-72 godzinach odpowiada SCr matki. Natomiast u dzieci urodzonych przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży obserwuje się po urodzeniu zwiększenie SCr z osiągnięciem wartości maksymalnych najczęściej pomiędzy 2. a 4. dobą życia [6, 12, 13, 16, 21, 48]. Wysokie stężenie kreatyniny w okresie pierwszych dni życia u noworodków urodzonych przedwcześnie wynika z niskiej wartości GFR oraz zwiększonej resorpcji zwrotnej kreatyniny w cewkach proksymalnych wynikającej z niedojrzałości kłębuszków, cewek oraz struktur naczyniowych [17, 21, 41]. Maksymalne stężenie SCr jest odwrotnie proporcjonalne do urodzeniowej masy ciała i wieku płodowego [34].

Wartość GFR noworodków urodzonych przedwcześnie jest mniejsza niż dzieci urodzonych o czasie o tym samym wieku kalendarzowym, stąd stosowanie norm dobranych do stopnia dojrzałości dziecka oraz jego wieku kalendarzowego (tabela I, II) [12, 38].

Czas potrzebny na stabilizację SCr u dziecka jest różny i zależy od masy mięśniowej noworodka oraz wartości GFR, co z kolei jest uzależnione od wieku płodowego. U noworodków urodzonych przedwcześnie fizjologiczny spadek stężenia SCr trwa dłużej niż u dzieci dojrzałych i może trwać nawet do 2-3 tygodni [13]. W zależności od stopnia dojrzałości noworodka wartość GFR stopniowo zwiększa się z poziomu 10-20 ml/min/1,73m² w pierwszym tygodniu życia dziecka do 30-40 ml/min/1,73m² w drugim tygodniu by przez kolejne miesiące życia nadal stopniowo wzrastać. Zarówno zbyt duży wzrost jak i zbyt wolny spadek SCr - odzwierciedla upośledzoną funkcję nerek związaną z ich niedojrzałością [9]. Stąd, u tych dzieci AKI należy definiować jako patologiczną zmianę stężenia kreatyniny w surowicy w odniesieniu do wieku płodowego oraz kalendarzowego - gdyż opieranie się wyłącznie na bezwzględnej wartości stężenia nie jest miarodajne [6].

Noworodki urodzone przedwcześnie są szczególnie narażone na uszkodzenie nerek, gdyż rodzą się przed ukończeniem procesu nefrogenyzy, która rozpoczyna się w 5-8 tygodniu ciąży i trwa do ukończenia 34-36 tygodnia, przy czym 60% nefronów tworzy się w okresie trzeciego trymestru ciąży. U dzieci urodzonych przedwcześnie ten proces trwa prawdopodobnie nadal po urodzeniu lecz do chwili obecnej nie wyjaśniono ostatecznie, czy proces nefrogenyzy toczący się w okresie prenatalnym jest równoważny temu poza środowiskiem wewnątrzmacicznym [6, 20, 28].

Istotny wpływ na funkcję nerek w okresie okołoporodowym wywiera polimorfizm matczynych i płodowych genów kodujących szereg cytokin. U noworodków urodzonych przedwcześnie zwiększone ryzyko AKI ma miejsce u dzieci z wysoką aktywnością genów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α) wraz z niską aktywnością genów interleukiny 6 i białka szoku termicznego 72 (HSP72). Nie wykazano natomiast, aby polimorfizm genów układu renina - angiotensyna - aldosteron bezpośrednio wpływał na ryzyko AKI, niemniej jednak jest on powiązany ze zjawiskiem przetrwałego przewodu tętniczego oraz niewydolnością krążenia,

Tabela I
Klirens inuliny u zdrowych noworodków, wg [6].
Inulin's clearance in healthy newborns, according [6].

| Wiek | Klirens Inuliny [ml/min/1,73m ²] |
|----------------------------------|--|
| noworodki urodzone przedwcześnie | |
| 1-3 doba życia | 14,0 ± 5 |
| 1-7 doba życia | 18,7 ± 5,5 |
| 4-8 doba życia | 44,3 ± 9,3 |
| 3-13 doba życia | 47,8 ± 10,7 |
| 1,5-4 m-c życia | 67,4 ± 16,6 |
| Noworodki urodzone o czasie | |
| 1-3 doba życia | 20,8 ± 5 |
| 4-14 doba życia | 36,8 ± 7,2 |
| 1-3 m-c życia | 85,3 ± 35,1 |
| 4-6 m-c życia | 87,4 ± 22,3 |
| 7-12 m-c życia | 96,2 ± 12,2 |
| 1-2 rok życia | 105,2 ± 17,3 |

będącymi przyczynami AKI u tych dzieci [45].

Należy również przypomnieć o teratogennym wpływie leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE I) oraz antagonistów receptora AT1 angiotensyny II (AT1B), których stosowanie w okresie ciąży może skutkować zarówno przemijającym AKI jak i zgonem noworodka. Nerki płodu narażonego na ww. leki są powiększone, pętle naczyniowe kłębuszków - zapadnięte, cewki proksymalne - o zaburzonej strukturze, a ściany tętniczek - pogrubiałe. Prowadzi to do małowodzia, sekwencji Potter oraz zaburzeń procesów kostnienia kości czaszki płodu [27, 36].

U dzieci z powikłanym przebiegiem klinicznym SCr zależy od szeregu innych czynników, do których zalicza się hipotensję, hipowolemię, hipoksemię oraz konieczność stosowania leków nefrotoksycznych. Wszystkie te okoliczności mogą doprowadzić do poważnych zaburzeń funkcji nerek i spadku GFR [22, 43].

Iacobelli i wsp. przeprowadzili analizę matczynek i płodowych czynników wpływających na pourodzeniowe stężenie kreatyniny oraz na wartości maksymalne jej stężenia w populacji 652 noworodków (urodzonych przed 32 tygodniem ciąży - (t.c.) w 1. tygodniu życia. Na stężenie SCr w 1. dobie życia zasadniczy wpływ miała choroba nadciśnieniowa matki w okresie ciąży oraz godzina życia dziecka, w której pobierano próbkę krwi do badania (późniejsza godzina oznaczenia korelowała z wyższym stężeniem), natomiast odklejenie łożyska oraz wyższy wiek płodowy miały mniejsze znaczenie (choć nadal istotne statystycznie). Maksymalne stężenia kreatyniny (definiowane jako najwyższa wartość kreatyniny w okresie 1. tygodnia) wykazywały istotny związek z dojrzałością dziecka oraz stosowaniem ibuprofenu (leczenie hemodynamicznie istotnego przewodu tętniczego) - a mniejszy wpływ (istotny statystycznie) - wykazano dla zespołu zaburzeń oddychania oraz dla sepsy o wczesnym początku [21].

Tabela II
Średnia wartość oraz zakres stężeń kreatyniny w noworodkach urodzonych przedwcześnie oraz o czasie, wg [37].

Mean values and concentrations reference ranges of creatinine in healthy term and preterm newborns, according [37].

| Wiek | Średnia wartość SCr [μmol/l] | Zakres SCr [μmol/l] |
|---|------------------------------|---------------------|
| Noworodki urodzone przedwcześnie (< 34 Hbd) | | |
| < 2 tyg życia | 79,6 | 61,9 - 123,8 |
| > 2 tyg życia | 70,7 | |
| Noworodki (> 34 Hbd) | | |
| < 2 tyg. życia | 44,2 | 35,4 - 53 |
| > 2 tyg. Życia | 35,4 | 25,6 - 44,2 |
| 2 tyg. - 5 lat | 35,4 | 17,7 - 44,2 |

Znaczenie niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które są stosowane w przebiegu hemodynamicznie istotnego PDA (*hemodynamically significant patent ductus arteriosus* - hsPDA) wywierają negatywny wpływ na perfuzję nerek, ale też sam fakt istnienia hsPDA jest związany z gorszą perfuzją nerek i samo zastosowanie NLPZ może tylko nasilić już upośledzoną wcześniej ich czynność. U dzieci z hsPDA stężenie kreatyniny przed podaniem ibuprofenu było wyższe w porównaniu do dzieci o tym samym wieku płodowym, lecz bez hsPDA [42].

Vieux i wsp. przeprowadzili badanie oceniające wpływ ibuprofenu na funkcję nerek u dzieci z hsPDA (wymagających podaży ibuprofenu) u 148 noworodków urodzonych pomiędzy 27. - 31. t.c. w okresie pierwszego miesiąca życia [46]. Grupą kontrolną były odpowiednio dobrane noworodki urodzone przedwcześnie z PDA nie wymagającym leczenia NLPZ. Ibuprofen podawano w 2,2 dobie (SD: 1,1). We wszystkich analizowanych przypadkach PDA został zamknięty do 7. doby życia dziecka. W grupie dzieci, które otrzymały lek średnia wartość eGFR w 7. dobie była niższa względem dzieci z grupy kontrolnej (12,8 (SD: 6,2) vs 18,1 (SD: 12,1) ml/min/1,73m²; p<0,001), podobnie funkcja cewek (oceniana jako frakcyjne wydalanie sodu - FeNa) była znamienne upośledzona w grupie dzieci leczonych ibuprofenem względem dzieci, które nie wymagały takiego leczenia (7. doba: 3,9; SD:3,5 vs 2,6; SD:1,7; p<0,001). Autorzy konkludowali, że stosowanie ibuprofenu w hsPDA wiązało się z istotnym obniżeniem eGFR w okresie 1. miesiąca życia dzieci [46].

Mała urodzeniowa masa ciała dziecka

Dane epidemiologiczne wskazują, że u dzieci urodzonych przedwcześnie częściej występują odległe powikłania, do których należą między innymi nadciśnienie tętnicze, białkomocznica oraz przewlekła choroba nerek (PChN) [1, 11, 24, 25, 31]. Wykorzystując klasyczne markery funkcji nerek nie można jednak zidentyfikować dzieci zagrożonych odległymi następstwami uszkodzenia nerek.

Rodriguez i wsp. przy wykorzystaniu techniki morfometrii wspomaganie komputerowo dokonali autopsyjnie pomiarów liczby nefronów w nerkach noworodków urodzonych przedwcześnie, które zmarły bezpośrednio po urodzeniu i w okresie od kilku

tygodni do kilku miesięcy od porodu [39]. Stwierdzono, że liczba nefronów u noworodków urodzonych przedwcześnie o krótkim okresie przeżycia była mniejsza niż u dzieci urodzonych o czasie. Ponadto, u noworodków urodzonych przedwcześnie, które osiągnęły 40. tydzień wieku postkonceptyjnego liczba nefronów była zbliżona do liczby stwierdzanej u wcześniaków o krótszym czasie przeżycia, co może wskazywać na fakt, że rozwój pozamaciczny nerek nie jest równoważny rozwojowi wewnątrzłonowemu. Co więcej, u noworodków, które przebyły AKI stwierdzono mniejszą liczbę nefronów aniżeli u dzieci, u których AKI nie wystąpiło. Sugeruje to, że uszkodzenie dokonane w tym krytycznym momencie życia miało decydujący wpływ na ostateczną liczbę nefronów [39]. Należy pamiętać, że mała liczba nefronów w mechanizmie kompensacyjnej hiperfiltracji jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, twardnienia kłębuszków, przewlekłej choroby nerek (PChN) i w konsekwencji schyłkowej ich niewydolności w przyszłości [6]. Współczesne dane pediatryczne wskazują, że około 50% dzieci w okresie 3-5 lat po epizodzie AKI prezentuje co najmniej jeden z objawów PChN [6, 7, 49].

Rokowanie w AKI u noworodków z VLBW

Koralkar i wsp. dokonali analizy wpływu AKI na przeżywalność noworodków z VLBW hospitalizowanych w OITN. AKI definiowano jako wzrost SCr o 0,3 mg/dl. Ostre uszkodzenie nerek wystąpiło u 41 (18%) z 229 dzieci zakwalifikowanych do badania, przy czym żadne z dzieci nie wymagało leczenia nerkozastępczego. Masa ciała dzieci, u których doszło do tego powikłania była mniejsza (702 vs 1039 g), ich wiek płodowy był niższy (25 vs 28 t.c.) oraz charakteryzowały się mniejszą punkcją w skali Apgar w 1. i 5. minucie w porównaniu do dzieci, które nie rozwinęły AKI. Masa ciała 70% dzieci z AKI plasowała się < 750 g, a wiek płodowy 73% tych dzieci nie przekraczał 26. tygodnia ciąży. Ponadto, dzieci z AKI istotnie częściej posiadały założone cewniki w naczyniach pępowinowych, wymagały wentylacji mechanicznej oraz wymagały wsparcia lekami inotropowymi - dodatkami. W tej grupie 17 z 41 dzieci (42%) zmarło, natomiast w grupie bez AKI - zmarło 9 ze 188 dzieci (5%; p<0,001). Ryzyko względne zgonu wśród dzieci z objawami AKI (bez

uwzględnienia istotnych czynników zakłócających) w omawianym badaniu wynosiło 9,3, natomiast po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających - 2,46 [26].

Z omawianego badania wynika, że AKI w populacji dzieci z VLBW okazała się być istotnym czynnikiem niepełnego rokowania, również po uwzględnieniu takich czynników jak dojrzałość dziecka, choroby współistniejące oraz stosowane interwencje medyczne. AKI należy zatem uznać za niezależny czynnik ryzyka zgonu pacjenta a nie tylko marker ciężkości jego stanu klinicznego. Większość dzieci, która rozwinęła AKI była skrajnie niedojrzała. Ponadto, AKI najczęściej występowało w okresie pierwszego tygodnia życia tych dzieci [26].

Askenazi i wsp. przeprowadzili badanie mające na celu ustalenie wpływu AKI na przeżywalność noworodków z VLBW. Badaniem objęto 195 dzieci, w tym 68 noworodków, które zmarły oraz 127 dzieci, które przeżyły (grupa kontrolna). Pomiedzy kohortą dzieci, które zmarły a grupą kontrolną nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem wieku płodowego (średnia: 24,5 t.c.; SD: 1,7 vs 24,7 t.c.; SD: 1,6), urodzeniowej masy ciała (średnia: 667,9 g; SD: 178,3 vs 673,2 g; SD: 167,8), płci oraz rasy [8]. Autorzy ci wykazali, że wzrost stężenia SCr o 1 mg/dl wiązał się w badanej populacji noworodków z niemal dwukrotnie większym ryzykiem zgonu (iloraz szans: odds ratio - OR: 1,94), przy czym, po uwzględnieniu czynników zakłócających, takich jak wiek matki, liczba wcześniejszych porodów matki, poród poprzez cięcie cesarskie, przedwczesne odklejenie łożyska, płęć, dodatni wynik badania mikrobiologicznego płynu mózgoworodzeniowego, stopień krwawienia wewnątrzczaszkowego, hiponatriemia, konieczność stosowania leków o działaniu inotropowo dodatnim - wartość ta zwiększyła się do 3,44. Ponadto odnotowano, że zwiększenie się SCr o 100% względem najniższej jej wartości wiązało się ze wzrostem OR do 1,53, który po uwzględnieniu zmiennych zakłócających wymienionych powyżej - osiągnął wartość 1,9. Autorzy badania przyjęli, że AKI w sposób zupełnie niezależny od innych czynników wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością u noworodków z VLBW [8].

Zamartwica okołoporodowa

Zamartwica okołoporodowa stanowi bardzo istotną przyczynę chorobowości oraz śmiertelności zarówno noworodków urodzonych o czasie jak i przedwcześnie. Częstość występowania zamartwicy szacowana jest na 1-15 na 1000 żywych urodzeń i bardzo ściśle uzależniona jest od urodzeniowej masy ciała, wieku płodowego oraz lokalnych uwarunkowań, w tym - dostępności i jakości opieki medycznej. Zamartwica może doprowadzić do zaburzeń funkcjonowania licznych układów i narządów, w tym ośrodkowego układu nerwowego, nadnerczy, nerek oraz przewodu pokarmowego [12].

AKI jako powikłanie zamartwicy okołoporodowej (definiowane jako SCr > 1,5 mg/dl lub oliguria) - stwierdza się u 30% - 56% tych dzieci. Śmiertelność noworodków urodzonych w zamartwicy z towarzyszącym AKI (szczególnie jego formą oliguryczną z towarzyszącą hiponatremią oraz koniecznością wdrożenia leczenia nerkozastępczego) -

nadal pozostaje wysoka [2, 3, 18].

Z punktu widzenia klinicznego istotną kwestią jest rozróżnienie pomiędzy przednerkowym a dokonanym już nerkowym uszkodzeniem nerek. Tradycyjne markery AKI (SCr, FeNa, stężenie sodu w moczu) czy też wskaźnik niewydolności nerek) - są wskaźnikami nie tylko o względnie małej swoistości i czułości ale przede wszystkim - są markerami późnymi dokonanego uszkodzenia nerek. Ponadto, można z nich korzystać po ukończeniu przez dziecko 2. doby życia. Musimy poszukać nowych wskaźników, które w krótkim czasie, swoiście i z dużym stopniem prawdopodobieństwa mogłyby wspomóc rozpoznanie kliniczne w pierwszych 48. godzinach życia noworodków zwłaszcza, że u dzieci urodzonych w zamartwicy często nie obserwuje się żadnych odchyśleń w wyniku badania osadu moczu. U niektórych dzieci mogą pojawić się w osadzie moczu nieswoiste wałeczki ziarniste a badanie USG zazwyczaj obrazuje hiperechogenne nerki, prawidłowej wielkości i o zatartym zróżnicowaniu korowo - rdzeniowym. Odległe rokowanie u noworodków urodzonych w zamartwicy z AKI jest niepewne. Populacja ta wymaga szczególnego, długoletniego nadzoru nefrologicznego, gdyż nie można wykluczyć, że część z tych dzieci rozwinie PChN w przyszłości [12].

Zakończenie

W celu dokładnej oceny częstości, przebiegu i rokowania ostrego uszkodzenia nerek wśród noworodków niezbędna jest właściwa i jednoznaczna definicja AKI. Dzięki niej będzie się można komunikować i prowadzić badania wieloosrodkowe. Dopiero ich wyniki pozwolą na zgradowanie dużej liczby dzieci i opracowanie wiarygodnych statystycznie danych. Wczesna interwencja terapeutyczna mogłaby w sposób istotny poprawić rokowanie noworodków z AKI. Jednak z braku wczesnych, dokładnych i możliwych do bezinwazyjnego pobierania markerów - jest ona aktualnie niemożliwa do zrealizowania w warunkach klinicznych. Istnieje pilna potrzeba oceny przydatności klinicznej nowych biomarkerów, wraz z ustaleniem zakresu ich wartości referencyjnych w poszczególnych grupach noworodków. Wyniki laboratoryjne powinny być standaryzowane i uzyskiwane w krótkim czasie. Ważne jest, aby materiałem biologicznym był mocz a to z uwagi na szereg ograniczeń związanych z pobieraniem krwi od noworodków o małej i bardzo małej masie ciała. Do grupy markerów, nad którymi aktualnie są prowadzone intensywnie badania należą lipokalina neutrofilowa (NGAL), interleukina 18 (IL18), ludzka cząsteczka uszkodzenia nerki-1(h KIM-1), osteopontyna (OPN) oraz cystatyna C (Cys C).

Pismienictwo

1. **Abitbol C.L., Ingelfinger J.R.:** Nephron mass and cardiovascular and renal disease. *Semin. Nephrol.* 2009, 29, 445.
2. **Agras P.I., Tarcan A., Baskin E. et al.:** Acute renal failure in the neonatal period. *Ren. Fail.* 2004, 26, 305.
3. **Aggarwal A., Kumar P., Chowdhary G. et al.:** Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J. Trop. Pediatr.* 2005, 51, 295.
4. **Agras P.I., Tarcan A., Baskin E. et al.:** Acute renal failure in the neonatal period. *Ren. Fail.* 2004, 26,

305.

5. **Andreoli S.P.:** Acute renal failure in the newborn. *Semin. Perinatol.* 2004, 8, 112.
6. **Askenazi D.J., Ambalavanan N., Goldstein S.L.:** Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr. Nephrol.* 2009, 24, 265.
7. **Askenazi D.J., Feig D.I., Graham N.M. et al.:** 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* 2006, 69, 184.
8. **Askenazi D.J., Griffin R., McGwin G. et al.:** Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr. Nephrol.* 2009, 24, 991.
9. **Auron A., Mhanna M.J.:** Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. *J. Perinatol.* 2006, 26, 755.
10. **Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al.:** Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 3365.
11. **Dalziel S.R., Parag V., Rodgers A., Harding J.E.:** Cardiovascular risk factors at age 30 following preterm birth. *Int. J. Epidemiol.* 2007, 36, 907.
12. **Durkan A.M., Todd A.:** Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J. Pediatr.* 2011, 158, 29.
13. **Gallini F., Maggio L., Romagnoli C. et al.:** Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr. Nephrol.* 2000, 15, 119.
14. **Goldstein S.L.:** Pediatric Acute Kidney Injury. *Touch Briefings* 2008.
15. **Goldstein S.L.:** Pediatric acute kidney injury: it's time for real progress. *Pediatr. Nephrol.* 2006, 21, 891.
16. **Gordjani N., Burghard R., Leititis J.U., Brandis M.:** Serum creatinine and creatinine clearance in healthy neonates and premature during the first days of life. *Eur. J. Pediatr.* 1998, 148, 143.
17. **Guignard J.P., Drukker A.:** Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics* 1999, 103, 49.
18. **Gupta B.D., Sharma P., Bagla J. et al.:** Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr.* 2005, 42, 928.
19. **Hallan S., Euser A.M., Irgens L.M. et al.:** Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study. *Am J. Kidney Dis.* 2008, 51, 10.
20. **Hinchliffe S.A., Lynch M.R., Sargent P.H. et al.:** The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992, 99, 296.
21. **Iacobelli S., Bonsante F., Ferdinus C. et al.:** Factors affecting postnatal changes in serum creatinine in preterm infants with gestational age <32 weeks. *J. Perinatol.* 2009, 29, 232.
22. **Johansson S., Iliadou A., Bergvall N. et al.:** Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005, 112, 3430.
23. **Karłowicz M.G., Adelman R.D.:** Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr. Nephrol.* 1995, 9, 71.
24. **Keijzer-Veen M.G., Dulger A., Dekker F.W. et al.:** Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr. Nephrol.* 2010, 25, 509.
25. **Keijzer-Veen M.G., Schrevel M., Finken M.J. et al.:** Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *POPS-19 Collaborative Study Group. J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 2762.
26. **Koralkar R., Ambalavanan N., Leviatan E.B. et al.:** Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr. Res.* 2011, 69, 354.
27. **Lacoste M., Cai Y., Guicharnaud L. et al.:** Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: Role of the renin-angiotensin system. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 2253.
28. **La Manna G., Galletti S., Capelli I. et al.:** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin at birth

- predicts early renal function in very low birth weight infants. *Pediatr. Res.* 2011, 70, 379.
29. **Larroque B., Ancel P.Y., Marret S. et al.:** Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008, 371, 813.
 30. **Lolekha P.H., Jaruthunyaluck S., Srisawasdi P.:** Deproteinization of serum: another best approach to eliminate all forms of bilirubin interference on serum creatinine by the kinetic Jaffe reaction. *J. Clin. Lab. Anal.* 2001, 15, 116.
 31. **Manalich R., Reyes L., Herrera M. et al.:** Relationship between weight at birth and number and size of glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000, 8, 770.
 32. **Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D. et al.:** Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System Births: final data for 2005. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2007, 56, 1.
 33. **Martin J.A., Kung H.C., Mathews T.J. et al.:** Annual summary of vital statistics. *Pediatrics* 2008, 121, 788.
 34. **Miall L.S., Henderson M.J., Turner A.J. et al.:** Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 hours of life in preterm infants. *Pediatrics* 1999, 104, 76.
 35. **Parravicini E.:** The clinical utility of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the neonatal ICU. *Curr. Opin. Pediatr.* 2010, 22, 146.
 36. **Pietrement C., Malot L., Santerne B. et al.:** Neonatal acute renal failure secondary to maternal exposure to telmisartan, angiotensin II receptor antagonist. *J. Perinatol.* 2003, 23, 254.
 37. **Price J.F., Mott A.R., Dickerson H.A. et al.:** Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure: evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? *Pediatr. Crit. Care. Med.* 2008, 9, 279.
 38. **Prokurat S.:** Ostra niewydolność nerek - nowe aspekty diagnostyki i terapii. *Klin. Pediatr.* 2008, 16, 336.
 39. **Rodriguez M.M., Gomez A.H., Abitbol C.L. et al.:** Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004, 7, 17.
 40. **Stevens L.A., Lafayette R.A., Perrone R.D., Levey A.S.:** Laboratory evaluation of kidney function. Schrier RW (ed.), *Diseases of the Kidney and Urinary Tract* (vol 2), 8th ed., Philadelphia. Lippincott, Williams and Wilkins. 2007, 299.
 41. **Subramanian S., Agarwal R., Deorari A.K. et al.:** Acute renal failure in neonates. *Indian J. Pediatr.* 2008, 75, 385.
 42. **Swamy G.K., Ostbye T., Skjaerven R.:** Association of preterm birth with longterm survival, reproduction and next generation preterm birth. *JAMA* 2008, 299, 1429.
 43. **Toth-Hayn P., Drukker A., Guignard J.P.:** The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 2000, 14, 227.
 44. **Tyson J.E., Parikh N.A., Langer J. et al.:** National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Intensive care for extreme prematurity - moving beyond gestational age. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 1672.
 45. **Vásárhelyi B., Tóth-Heyn P., Treszl A., Tulassay T.:** Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2005, 20, 132.
 46. **Vieux R., Desandes R., Boubred F. et al.:** Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. *Pediatr. Nephrol.* 2010, 25, 267.
 47. **Walcher A., Edelstein C.L.:** Biomarkers of acute kidney injury. *US Nephrology* 2008, 3, 38.
 48. **Wilkins B.H.:** Renal function in sick very low birth weight infants: Glomerular filtration rate. *Arch. Dis. Child.* 1992, 67, 1140.
 49. **Zaffanello M., Antonucci R., Cuzzolin L. et al.:** Early diagnosis of acute kidney injury with urinary biomarkers in the newborn. *J. Mat. Fet. Neonatal. Med.* 2009, 22, 62.