ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο δείκτης Renal Angina Index ως προβλεπτικός παράγοντας υπερφόρτωσης υγρών ή οξείας νεφρικής βλάβης σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ

Θάλεια Καραβέργου

Ιατρός, Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

ΑΜ: 1130096

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2023

[2]

UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE

POSTGRADUATE STUDY PROGRAM

Master of Science

EMERGENCY AND INTENSIVE CARE IN CHILDREN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

DIPLOMA THESIS

Renal Angina Index as a predictor of fluid overload or acute renal injury in critically ill children

Thalia Karavergou

Medical doctor, Pediatric Resident

ID number: 1130096

Heraklion, February 2023

[4]

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Κατερίνα Βαπορίδη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Κατερίνα Βαπορίδη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

[6]

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα, με το οποίο έρχονται αντιμέτωποι οι βαρέως πάσχοντες παιδιατρικοί ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘΠ). Η οξεία διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας εγκυμονεί κινδύνους για την πορεία της νοσηλείας των παιδιών αλλά και για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες που δύναται να έχει στην μετέπειτα ζωή τους. Η επίπτωση της νόσου στα παιδιά ξεπερνά το 25% γεγονός που αντανακλά την επιτακτική ανάγκη για πρόληψη, αλλά και έγκαιρη αναγνώριση των «επίφοβων ασθενών». Εξίσου σημαντικό πρόβλημα που εμφανίζεται ως παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης αλλά και ανεξάρτητος παράγοντας αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς αποτελεί η ανάπτυξη θετικού ισοζυγίου υγρών (FO).

Η παρούσα ερευνητική εργασία μελετά την προγνωστική αξία του δείκτη νεφρικής ισχαιμίας (Renal Angina Index) στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν οξεία νεφρική βλάβη 3 ημέρες μετά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘΠ.

Έχει σαν στόχο να προσθέσει στην φαρέτρα των εντατικολόγων παίδων, ένα ίσως αξιόλογο εργαλείο που θα βοηθήσει στην πρόληψη δύσκολων καταστάσεων, όπως η οξεία νεφρική βλάβη και η υπερφόρτωση των ασθενών με υγρά.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα:

Την Επίκουρη Καθηγήτρια Σταυρίνα Ηλία για την επιστημονική καθοδήγηση, την ακούραστη συμπαράσταση στην οργάνωση και συγγραφή της διπλωματικής, την υποστήριξη και συμβουλευτική της.

Τον Ομότιμο Καθηγητή Γεώργιο Μπριασούλη για την καθοδήγηση καθόλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος, την άμεση ανταπόκριση και συμβουλευτική.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βαπορίδη Κατερίνα για την συμβολή της στην πορεία της διπλωματικής εργασίας.

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ *7*

Πίνακας Περιεχομένων *9*

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ *12*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ *15*

ABSTRACT *17*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ *21*

1.1 Η δομή του νεφρού *21*

1.1.1 Στοιχεία ανατομίας 21

1.1.2 Στοιχεία νεφρικής φυσιολογίας 22

1.2 Οξεία Νεφρική Βλάβη *23*

1.2.1 Ορισμός 23

1.2.2 Ιστορική αναδρομή 23

1.2.3 Κριτήρια διάγνωσης – Σταδιοποίηση ΟΝΒ 25

1.2.3.1 RIFLE-(p)RIFLE 25

1.2.3.2 Κριτήρια AKIN 27

1.2.3.3 KDIGO 28

1.2.4 Ο ρόλος των κριτηρίων KDIGO 29

1.3 Κλινικοεργαστηριακή εικόνα και αξιολόγηση ΟΝΒ στην παιδική ηλικία *30*

1.4.1 Επίπτωση ΟΝΒ 32

1.4.2 Αιτιολογικοί παράγοντες ΟΝΒ σε βαρέως πάσχοντα παιδιά 34

1.5 Ο ρόλος του θετικού ισοζυγίου υγρών στην εμφάνιση ΟΝΒ *36*

1.6 Σήψη και Οξεία νεφρική βλάβη *37*

1.7 ΟΝΒ και βιοδείκτες *42*

1.8 Η έννοια της νεφρικής ισχαιμίας – Renal Angina Index *47*

1.9 Θεραπεία βαρέως πασχόντων παιδιών με ΟΝΒ 51

1.9.1 Υποστηρικτική θεραπεία 51

1.9.1.1 Ενυδάτωση 51

1.9.1.2 Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης 52

1.9.1.3 Νεφροτοξικά φάρμακα 52

1.9.1.4 Διατροφή 53

1.9.1.5 Φαρμακολογικοί παράγοντες 54

1.9.2 Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης 54

1.9.2.1 Περιτοναϊκή διάλυση (PD) 56

1.9.2.2 Αιμοδιάλυση (IHD, Intermittent hemodialysis) 58

1.9.2.3 Συνεχής θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (CRRT, continuous renal replacement therapy) 59

1.9.2.4 Sustained low-efficiency dialysis (SLED) 59

1.10 Πρόγνωση βαρέως πασχόντων παιδιών με ΟΝΒ 60

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 65

3.ΜΕΘΟΛΟΓΙΑ 67

Υλικό 67

Στοιχεία της μελέτης 67

Στατιστική μεθοδολογία 69

Ηθική και Δεοντολογία της έρευνας 70

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 71

Ασθενείς 71

Status ενυδάτωσης- Υπεφόρτωση υγρών 74

Renal Angina Index (RAI) 79

Προβλεπτικοί παράγοντες ΟΝΒ 85

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 89

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 93

7. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 95

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 97

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 99

10.ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 106

Φόρμα καταγραφής δεδομένων 106

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ελληνικές συντομογραφίες

ΟΝΒ	Οξεία Νεφρική Βλάβη
ΜΕΘΠ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος
ΠαΓΝΗ	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
ΚΛΟΑ	Κατά Λεπτόν Όγκος Αίματος
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη
α-ΜΕΑ	αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΜΑ	Μηχανικός Αερισμός
ΤΕΠ	Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

English Abbrevation

FO	Fluid Overload
RA	Renal Angina
RAI	Renal Angina Index
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
AKI	Acute Kidney Injury
RIFLE	Risk, Injury, Fail, Loss, End Stage Renal Disease
ESRD	End Stage Renal Disease
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
S-AKI	Sepsis-associated Acute Kidney Injury
TECs	Renal Tubular Epithelial Cells
NGAL	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
KIM-1	Kidney Injury Molecule - 1

TIMP-2	Tissue Inhibitor Metalloproteinases-2
IGFBP7	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7
FDA	Food And Drug Administration
HVHF	High Volume Hemofiltration
LPS	Lipopolysaccharide
PMX-HP	Polymyxin B-immobilized Hemoperfusion
GFR	Glomerular Filtration Rate
ATP	Adenosine Triphosphate
DEX	Dexmedetomidine
RIPK3	Receptor Interaction Protein Kinase-3
AT1R	Angiotensin Type-1 Receptor
RRT	Renal Replacement Therapy
A2-AR	a2- Adrenoreceptor
AP	Alkaline Phosphate
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
SCr	Serum Creatinine
NAG	N-Acetyl-β-d-Glucosaminidase
IL-18	Interleukin-18
Cys-C	Cystatin-C
BUN	Blood Urea Nitrogen
NAC	N-Acetylocysteine
HD	Hemodialysis
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
PD	Peritoneal Dialysis
SLED	Sustained low-deficiency Dialysis
CARPEDIEM	Cardio-Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine
NIDUS	Newcastle Infant Dialysis And Ultrafiltration System
ADQI	Acute Disease Quality Initiative
UO	Urine Output
eCCl	estimated Creatinine Clearance
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
PIM III	Pediatric Index of Mortality III
AUC	Area Under the Curve

[14]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) αποτελεί φαινόμενο με αυξημένη επίπτωση στον παιδιατρικό πληθυσμό, ιδιαιτέρως στους ευάλωτους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας παίδων (ΜΕΘΠ). Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας έχει συσχετιστεί με δυσμενείς εκβάσεις βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα, όπως αυξημένη διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, πρωτεϊνουρία, αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και αυξημένη θνητότητα. Προσφάτα δεδομένα παρουσιάζουν την δυσμενή επίδραση της ανάπτυξης θετικού ισοζυγίου υγρών (FO) στην πορεία και εξέλιξη του εκάστοτε ασθενούς. Η ΟΝΒ και η FO αλληλεπιδρούν αμφίδρομα. Η ΟΝΒ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη θετικού ισοζυγίου υγρών και η υπερφόρτωση υγρών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΝΒ. Η ταυτόχρονη δράση και των 2 φαινομένων επιδεινώνει περαιτέρω την πορεία και έκβαση των μικρών ασθενών. Η αντιμετώπιση της ΟΝΒ βασίζεται σε υποστηρικτικά μέτρα εφόσον δεν υφίσταται αποτελεσματική θεραπεία στην φαρέτρα των θεράποντων, γεγονός που αντανακλά την σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης. Η ανάγκη ταχείας αναγνώρισης της ΟΝΒ και των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο οδήγησε στην ιδέα της «νεφρικής ισχαιμίας» (Renal Angina, RA) και στην εισαγωγή του «δείκτη νεφρικής ισχαιμίας» (Renal Angina Index, RAI), ως ένα αξιόπιστο μέτρο της νεφρικής ισχαιμίας που συνδυάζει παράγοντες κινδύνου και πρώιμα ευρήματα νεφρικής δυσλειτουργίας. Ο RAI υπολογίζεται κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘΠ με σκοπό να προβλέψει την επικείμενη νεφρική βλάβη. Ταυτόχρονα υπό διαρκή διερεύνηση βρίσκεται η προβλεπτική ικανότητά του στην κατάδειξη των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης θετικού ισοζυγίου υγρών (FO).

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση της προβλεπτικής ικανότητας του δείκτη νεφρικής ισχαιμίας (RAI), στην ανάπτυξη ΟΝΒ και θετικού ισοζυγίου υγρών 3 μέρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στην ΜΕΘΠ. Ταυτόχρονα σκόπιμη είναι η σύγκριση του δείκτη με κλασικούς δείκτες νεφρικής λειτουργίας και η συσχέτισή του με προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης ΟΝΒ, δείκτες βαρύτητας νόσου, κλινικούς δείκτες και δείκτες έκβασης.

Μεθοδολογία: Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στην ΜΕΘΠ του πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ). Τα δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά από ηλεκτρονικούς φακέλους από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην μονάδα κατά το χρονικό διάστημα του Ιανουαρίου 2018 - Νοεμβρίου 2022 με διάρκεια νοσηλείας >72ωρών. Χρησιμοποιήθηκε φόρμα καταγραφής που περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, κλινικούς

δείκτες, δείκτες βαρύτητας, εργαστηριακούς δείκτες, δείκτες έκβασης, ενώ καταγράφηκε η παρουσία ΟΝΒ, το ισοζύγιο υγρών και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά την νοσηλεία.

Αποτελέσματα: Από τους 200 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, η μέση ηλικία υπολογίσθηκε στα 4,7 έτη και παρατηρήθηκε μικρή υπεροχή των αγοριών (63,5%). Από τους ασθενείς το 23% (n=46) παρουσίασε κάποιου είδους συνοσηρότητα, το 63% (n=126) ήταν διασωληνωμένοι ενώ η συνολική επίπτωση της ΟΝΒ υπολογίσθηκε στο 19,5% (n=39). Η αδρή θνητότητα ήταν στο 8% (N=16) και συσχετίστηκε με την αύξουσα ηλικία (p=0.039), την παρουσία συννοσηρότητας (p=0.013), το υψηλότερο σκορ κλινικής βαρύτητας νόσου στην εισαγωγή (p=0.001) και την παρατεταμένη διάρκεια μηχανικού αερισμού (p=0.006) και νοσηλείας (p<0.001). Ο RAI (+) (RAI>8) παρουσίασε θετική και ανεξάρτητη συσχέτιση με την ανάπτυξη ΟΝΒ όλων των σταδίων και σοβαρού βαθμού (p=0.031, p=0.001 αντίστοιχα), την FO (p=0.002) και την διάρκεια μηχανικού αερισμού (MA) (p=0.012) την 3^{η} μέρα από την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ. Θετική συσχέτιση παρουσίασε με την πολυοργανική ανεπάρκεια (MODS), την χρήση διουρητικών, την παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας και την θνητότητα (all, p<0.001). Η προβλεπτική ικανότητα του RAI για την ανάπτυξη ΟΝΒ φάνηκε να είναι αξιόλογη χωρίς να υπερέχει των παραδοσιακών δεικτών νεφρικής λειτουργίας, ενώ δεν παρουσιάστηκε δυναμική του δείκτη στην πρόβλεψη του θετικού ισοζυγίου υγρών.

Συμπεράσματα: Ο θετικός δείκτης Renal Angina Index (RAI), φαίνεται να συσχετίζεται ανεξάρτητα με την επικείμενη οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) και υπερφόρτωση των υγρών στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς. Η προβλεπτική του ικανότητα στην ανάπτυξη ΟΝΒ 3 μέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ φάνηκε να είναι καλή αλλά χωρίς να υπερτερεί έναντι των παραδοσιακών δεικτών. Δεν παρουσιάστηκε προγνωστική ικανότητα του RAI στην υπερφόρτωση υγρών. Ο θετικός δείκτης νεφρικής ισχαιμίας συσχετίστηκε θετικά με προδιαθεσικούς παράγοντες ΟΝΒ (μηχανικός αερισμός, αγγειοσυσπαστικά), δείκτες βαρύτητας νόσου, κλινικούς δείκτες ΟΝΒ, πολυοργανικής ανεπάρκειας και υπερφόρτωσης υγρών, και δείκτες έκβασης, όπως η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ και στο νοσοκομείο συνολικά.Ο RAI φαίνεται να είναι ένα χρήσιμο και ανέξοδο εργαλείο πρόβλεψης της ΟΝΒ στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘΠ. Περισσότερες έρευνες αναμένεται να αξιολογήσουν την χρησιμότητά του στην κλινική πράξη και την ενδεχόμενη βελτίωση της έκβασης των ασθενών ως προς την νοσηρότητα και θνησιμότητα.

ABSTRACT

Background: Acute kidney injury (AKI) occurs commonly in critically ill children hospitalized in Pediatric Intensive Care Units (PICU). AKI is associated with poor short-term and long-term outcomes such as increased duration of mechanical ventilation, prolonged hospitalization, proteinuria, increased risk of chronic kidney disease and death. Recently, fluid overload (FO) was associated with AKI and poor prognosis. AKI and FO share a bidirectional risk. AKI is a risk factor for FO and fluid accumulation is a risk factor for AKI. When these two phenomena act simultaneously, patients face greater risk of poor outcomes. Management of AKI is based on supportive care since there is no efficient therapeutic intervention. Early recognition of AKI and identification of patients at risk of AKI led to the idea of "renal angina" (RA) and the introduction of "Renal Angina Index" (RAI) as a validated measurement of RA that combines patient-specific risk factors as well as early signs of renal dysfunction. RAI is scored at hospital admission and is evaluated on its capacity to predict AKI 3 days after admission. Lacking sufficient tools for detecting FO, RAI is also investigated as a predictor of FO.

Objective: The purpose of this study is to evaluate RAI as a predictor of acute kidney injury and fluid overload in critically ill children. Simultaneously it is of great importance to compare RAI's performance with traditional RAI markers and investigate the relation of RAI with risk factors and clinical signs of AKI, markers of illness severity and markers of outcome.

Methods: This study was conducted in the University Hospital of Heraklion PICU. Data were collected retrospectively from medical records of patients admitted between January 2018 and November 2022. Data collection form contained demographic and clinical information, illness- severity indices, markers of outcome, presence or absense of AKI (KDIGO), fluid accumulation (FO) and therapeutic interventions.

Results: A total of 200 critically ill children were included, with a mean age of 4,7 years. The vast majority (63,5%) were males, 63% (n=126) were mechanicaly ventilated, 23% (n=46) had comorbidities and total AKI incidence was 19,5% (n=39). Crude mortality was estimated at 8% (n=16) and associated with older age (p=0.039), comorbidities (p=0.013), higher PIM-III score (p=0.001), longer duration of PICU and in-hospital stay (p=0.001) and longer duration of mechanical ventilation (p<0.006). RAI (+)>8 was independently associated with the duration of mechanical ventilation (p=0.012), AKI (p=0.034, p=0.001) and FO development (p=0.002) 3 days after PICU admission. Also, the positive index was related with Multiple Organ

Dysfunction Syndrome (MODS), use of diuretics, vasoactive support, longer duration of PICU and in-hospital stay and higher mortality (all, $p<0.001$). RAI appeared to be non-inferior at prediction of AKI (all stage and severe) compared to traditional AKI markers, however did not manage to predict FO 3 days after PICU admission.

Conclusion: Positive RAI was independentely associated with the imminent AKI and FO in PICU patients. Its ability on AKI prediction was found to be decent and equal to traditional AKI biomarkers although it didn't manage to predict FO. RAI (+) was associated with risk factors of AKI (mechanical ventilation, inotropes), markers of illness severity (PIM III score), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), FO and markers of outcome such as PICU length of stay and in-hospital stay. RAI is a valuable and costless index of AKI and FO development in patients hospitalized in a PICU. Further studies are needed in critically ill or traumatized children to evaluate RAI's application in clinical everyday practice and its effect on children's outcome.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

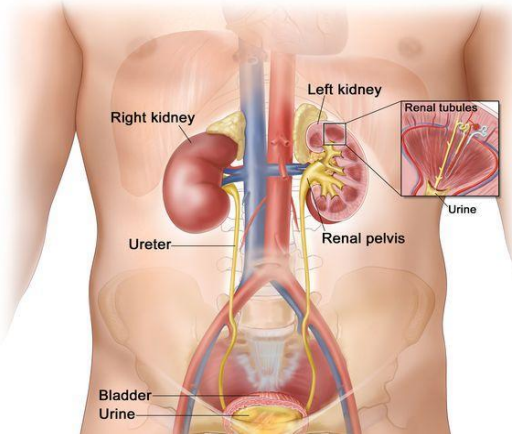
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η δομή του νεφρού

1.1.1 Στοιχεία ανατομίας

Οι νεφροί αποτελούν οπισθοπεριτοναϊκά όργανα, έχουν σχήμα φασολιού και βρίσκονται μεταξύ 12^{ου} θωρακικού και 3^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης. Στον άνω πόλο κάθε νεφρού επικάθεται το σύστοιχο επινεφρίδιο. Κάθε νεφρός περιβάλλεται από την ινώδη κάψα του. Πέριξ αυτής βρίσκεται το περινεφρικό λίπος, ενώ συνολικά κάθε νεφρός με το σύστοιχο επινεφρίδιό του περιβάλλεται από την νεφρική περιτονία. Η νεφρική περιτονία περιβάλλεται από το παρανεφρικό λίπος. Σε κάθε νεφρό υπάρχει μία σχισμή, η νεφρική πύλη από όπου διέρχονται τα αγγεία, τα νεύρα και ο ουρητήρας. Στην πύλη εκάστου νεφρού σχηματίζεται η νεφρική πύελος από την κορυφή της οποίας εκφύεται ο σύστοιχος ουρητήρας, ο οποίος μεταφέρει ούρα από το νεφρό στην ουροδόχο κύστη (Εικόνα 1) .

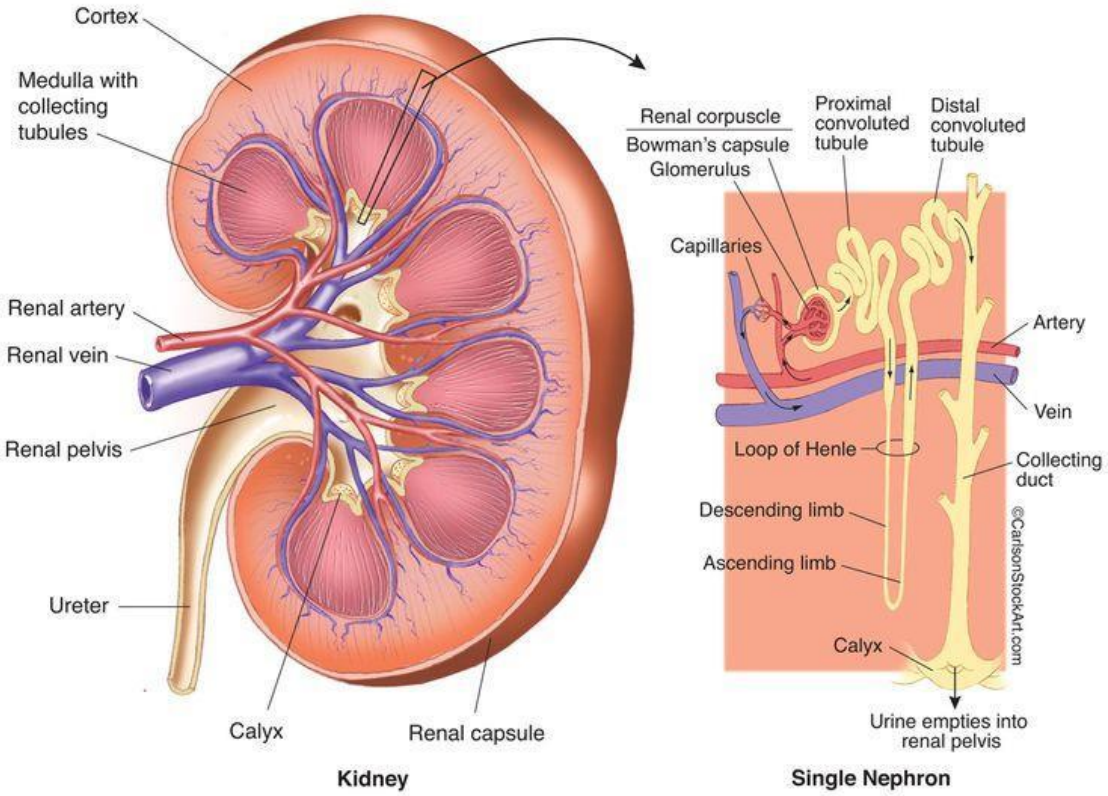
Η αιμάτωση προέρχεται από τις νεφρικές αρτηρίες που εκφύονται από την κοιλιακή αορτή, ενώ οι νεφρικές φλέβες αποχετεύουν το φλεβικό αίμα στην κάτω κοίλη φλέβα. Αξίζει να σημειωθεί ότι 20% του κατά λεπτό όγκου αίματος (ΚΛΟΑ), διοχετεύεται μέσω των νεφρικών αρτηριών στους νεφρούς, παρόλο που αυτοί αποτελούν λιγότερο από το 0,5% της μάζας του ανθρώπινου σώματος. (1)



Εικόνα 1. Ανατομική θέση νεφρών (2)

Στην εγκάρσια διατομή ο νεφρός αποτελείται από 2 μοίρες την φλοιώδη και την μυελώδη. Το παρέγχυμα αποτελείται από πυκνά τοποθετημένους νεφρώνες που περιβάλλονται από διάμεσο νεφρικό ιστό. Ο νεφρώνας αποτελεί την βασική δομική και λειτουργική μονάδα του

νεφρού (Εικόνα 2). Κάθε νεφρός φέρει πάνω από 1 εκατομμύριο νεφρώνες. Κάθε νεφρώνας αποτελείται από το νεφρικό σωμάτιο (σπείραμα), όπου γίνεται η διήθηση του αίματος και του ουροφόρο σωληνάριο, όπου ουσίες επαναρροφώνται ή απεκκρίνονται στα ούρα.(1)



Εικόνα 2. Ανατομία νεφρικού παρεγχύματος- νεφρώνες (3)

1.1.2 Στοιχεία νεφρικής φυσιολογίας

Κυρίαρχες λειτουργίες των νεφρών αποτελούν η ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών και των ηλεκτρολυτών και η αποβολή των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού. Ταυτόχρονα ο νεφρός διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στην παραγωγή ορμονών (υδροξυλίωση 25-OH D, παραγωγή ερυθροποιητίνης) αλλά και στην γλυκονεογένεση. Η ρύθμιση της ομοιόστασης υγρών και ηλεκτρολυτών πραγματοποιείται μέσω τριών λειτουργιών, της σπειραματικής διήθησης του κυκλοφορούντος αίματος, της επαναρρόφησης των χρήσιμων ουσιών μέσω των σωληναρίων και της απέκκρισης των άχρηστων ουσιών μέσω της διούρησης. Η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας επιτυγχάνεται μέσω διάφορων ρυθμιστικών συστημάτων με τους νεφρούς να αποβάλλουν είτε τα υπερβάλλοντα διττανθρακικά είτε τα κατιόντα υδρογόνου για να διατηρήσουν την ισορροπία. Μια οξεία διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να επιφέρει δραματικά

αποτελέσματα στην ισορροπία των υγρών και των ηλεκτρολυτών αλλά να επηρεάσει και τις λοιπές λειτουργίες των νεφρών (αρτηριακή πίεση, ορμονική έκκριση, γλυκονεογένεση).(1)

1.2 Οξεία Νεφρική Βλάβη

1.2.1 Ορισμός

Ιστορικά η οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) περιγράφει ένα φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από απότομη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, με ταυτόχρονη διαταραχή της αποβολής των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού, της οξεοβασικής ισορροπίας, των υγρών και των ηλεκτρολυτών. (4)

Προ 20ετίας η οξεία νεφρική βλάβη θεωρούνταν επακόλουθο σε ασθενείς με αιμοδυναμικές διαταραχές, χωρίς να θεωρείται κυρίαρχος αιτιολογικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η επικρατούσα άποψη ήταν ότι οι ασθενείς κατέληγαν με οξεία νεφρική βλάβη, αλλά όχι εξαιτίας αυτής, εφόσον η επικείμενη απειλή των ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υπερκαλιαιμίας και υποφωσφατιαιμίας), μπορούσε να προληφθεί μέσω της εξωνεφρικής κάθαρσης. Έκτοτε πλήθος μελετών κυρίως σε ενήλικο πληθυσμό έδειξε ότι η ΟΝΒ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου δυσμενούς έκβασης σε βαρέως και μη πάσχοντες. Την τελευταία δεκαετία το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην μελέτη της επίδρασης της ΟΝΒ και στον παιδιατρικό πληθυσμό και ιδιαιτέρως στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘΠ). (4)

Η μελέτη της ΟΝΒ τόσο στον ενήλικο όσο και στον παιδιατρικό πληθυσμό αποτελεί μια ζωντανή πρόκληση. Μέχρι σήμερα δεν υφίσταται κοινός αποδεκτός ορισμός της ΟΝΒ, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των μελετών που διεξάγονται και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων όσων αφορά την επιδημιολογία, την νοσηρότητα την θνησιμότητα και τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της οξείας διαταραχής στους ασθενείς.

1.2.2 Ιστορική αναδρομή

Το πρώτο σημείο ορόσημο στον μαραθώνιο εύρεσης ενός κοινού ορισμού για την ΟΝΒ αποτελεί το 2004. Μέχρι τότε δεν υπήρχε ξεκάθαρος ορισμός της ΟΝΒ. Η διάγνωση βασιζόταν κυρίως στην απόλυτη τιμή της κρεατινίνης του ορού ή σε αλλαγές που αυτή

υφίστατο, στην ελαττωμένη διούρηση και στην ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. Παρόλα αυτά δεν διατυπώνονταν σαφή όρια των τιμών της κρεατινίνης και η ολιγουρία οριζόταν επίσης ασαφώς. Η έλλειψη σαφούς ορισμού λειτουργούσε σαν τροχοπέδη παρακωλύοντας την έρευνα, οδηγώντας σε ποικίλα μη συγκρίσιμα αποτελέσματα που παρεμπόδιζαν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με την επίπτωση, την νοσηρότητα και την θνησιμότητα.

Το 2004 η ομάδα Acute Dialysis Quality Initiative διατυπώνει την προβληματική της ύπαρξης περισσότερων από 30 ορισμών της οξείας νεφρικής βλάβης στην βιβλιογραφία και την ανάγκη εύρεσης κοινής γλώσσας μεταξύ των επιστημόνων. Αυτή η ασυμφωνία επηρέαζε πολύ περισσότερο τον παιδιατρικό πληθυσμό, στον οποίο οι φυσιολογικές τιμές της κρεατινίνης, ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία και το μέγεθος. Στο πρίσμα αυτό, η ομάδα διατυπώνει το πρώτο σύστημα ταξινόμησης τα κριτήρια **RIFLE** {Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease (ESRD)}. Τα κριτήρια ταξινομούν την ΟΝΒ σε 5 στάδια εκ των οποίων τα τρία πρώτα στάδια αντιπροσωπεύουν την διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με την βαρύτητα της οξείας νεφρικής βλάβης, η οποία αντανακλάται από τις αλλαγές στην κρεατινίνη και την διούρηση, ενώ τα δύο τελευταία στάδια αποτελούν κλινικές εκβάσεις ασθενών. Ταυτόχρονα η ομάδα διατυπώνει την ανάγκη ύπαρξης μιας «τιμής αναφοράς» της κρεατινίνης (baseline creatinine) για την εφαρμογή των κριτηρίων, ενώ τονίζει την ανάγκη διαχωρισμού της αμιγούς οξείας νεφρικής βλάβης από αυτήν που συμβαίνει σε έδαφος χρόνιας νεφρικής νόσου. Τα κριτήρια βέβαια δεν ήταν δομημένα ώστε να λαμβάνουν υπόψη τις ιδιαιτερότητες του παιδιατρικού πληθυσμού. (5)

Την απάντηση για τον παιδιατρικό πληθυσμό έδωσε 3 χρόνια αργότερα μια έρευνα των Akcan-Arikan et al, η οποία αναδιαμόρφωσε τα κριτήρια RIFLE, καθιστώντας τα κατάλληλα για εφαρμογή με ασφάλεια στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η διαμόρφωση των κριτηρίων έγινε με βάση τις μεταβολές στην κάθαρση της κρεατινίνης και την διούρηση. (6)

Την ίδια περίοδο η ομάδα **AKIN** (Acute Kidney Injury Network) διατυπώνει τη δική της ερμηνεία στον αγώνα του ορισμού της οξείας νεφρικής βλάβης εισάγοντας τα κριτήρια AKIN, τα οποία περιλαμβάνουν στα διαγνωστικά κριτήρια της ΟΝΒ την αύξηση της τιμής της κρεατινίνης κατά 0,3mg/dl. Αξίζει να σημειωθεί ότι πρώτος ο Chertow et al κατέδειξε ότι ακόμα και αυτή η μικρή αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης είναι σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ενήλικο πληθυσμό, παρότι δεν σχετίζεται με την

απειλητική για τη ζωή υπερκαλιαμία, την υπασβεστιαιμία, την ουραιμία και το θετικό ισοζύγιο υγρών, δηλαδή τους παράγοντες που οδηγούν στην απόφαση έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης.(7) Ταυτόχρονα η ομάδα AKIN αναφέρει στην μελέτη που δημοσιεύει το 2007 την ανάγκη αλλαγής του επικρατούντος όρου της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στον πλέον δόκιμο όρο της οξείας νεφρικής βλάβης. (8) Τα κριτήρια AKIN αποτελούν εξέλιξη των RIFLE, σταδιοποιούν την ΟΝΒ με βάση τις αλλαγές στην κρεατινίνη ορού ή την διούρηση, τοποθετούν το χρονικό όριο των 48 ωρών για τις μεταβολές της κρεατινίνης, ενώ δεν απαιτούν την ύπαρξη «τιμής αναφοράς» για την κρεατινίνη (baseline creatinine). Παρόλα αυτά δεν είναι σχεδιασμένα ώστε να ανταποκρίνονται στις ιδιαιτερότητες της παιδικής ηλικίας. (9,10)

Το 2012 η ομάδα **KDIGO** διατύπωσε τα ομώνυμα κριτήρια τα οποία συνοψίζουν αρμονικά τα προηγηθέντα κριτήρια (RIFLE, pRIFLE, AKIN). Τα KDIGO ορίζουν και σταδιοποιούν την οξεία νεφρική βλάβη με βάση αλλαγές στην τιμή της κρεατινίνης του ορού, τόσο κατά απόλυτη τιμή όσο και σε σχέση με την «τιμή αναφοράς», αλλά και στην διούρηση και θεωρούνται τα πλέον κατάλληλα για τον ορισμό και σταδιοποίηση της οξείας νεφρικής βλάβης. (11)

Έχουν προταθεί και άλλα κριτήρια για την διάγνωση της ΟΝΒ (pROCK), τα οποία θεωρούνται πιο ειδικά αλλά λιγότερα ευαίσθητα, εντούτοις δεν υπάρχουν επαρκείς έρευνες που να στηρίζουν την εφαρμογή τους. (12) Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις υπεροχής κάποιων κριτηρίων, εντούτοις έχει φανεί διακύμανση των αποτελεσμάτων στις μελέτες ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια γεγονός που αντανακλά την ανάγκη συμφωνίας στην επιστημονική κοινότητα, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα σύγκρισης των μελετών. Ο Sutherland et al, σε μελέτη εφαρμογής των 3 ορισμών και σύγκρισης των αποτελεσμάτων παρατήρησαν μεγάλη διακύμανση στην σταδιοποίηση και την επίπτωση της ΟΝΒ, με χαρακτηριστική διακύμανση στην επίπτωση της τάξεως του 37-51%, γεγονός που αντανακλά για άλλη μία φορά την ανάγκη εφαρμογής κοινών κριτηρίων για την διάγνωση και σταδιοποίηση της ΟΝΒ. (4,12,13)

1.2.3 Κριτήρια διάγνωσης – Σταδιοποίηση ΟΝΒ

1.2.3.1 RIFLE-(p)RIFLE

Τα κριτήρια RIFLE, αποτελούν την πρώτη προσπάθεια ταξινόμησης και σταδιοποιήσης της ΟΝΒ. Η διαμόρφωση των κριτηρίων βασίστηκε στην αξιολόγηση της μεταβολής της

κρεατινίνης του ορού (ποσοστιαία μεταβολή με βάση μία τιμή αναφοράς) και της διούρησης. Τα 3 πρώτα στάδια (Risk, Injury, Failure) αντικατοπτρίζουν προοδευτικά επιδεινούμενα στάδια νεφρικής δυσλειτουργίας, τα οποία χαρακτηρίζονται από αύξουσες τιμές κρεατινίνης του ορού και μεγαλύτερες περιόδους ολιγουρίας, ενώ τα δύο τελευταία στάδια αντανακλούν κλινικές εκβάσεις προοδευτικά επιδεινούμενης ΟΝΒ (Loss , End Stage Renal Disease) (Πίνακας 1)

Πίνακας 1. Κριτήρια RIFLE για την διάγνωση της ΟΝΒ (10)

Στάδιο	Ρυθμός σπειραματακιής διήθησης (GFR)	Διούρηση (UO)
Κίνδυνος (Risk)	SCr x 1,5 ή GFR > 25%	<0,5 mL/kg/h x 6h
Τραύμα (Injury)	SCr x 2 ή GFR > 50%	<0,5 mL/kg/h x 12h
Ανεπάρκεια (Failure)	SCr x 3 ή GFR > 75% ή αν SCr baseline > 353,6 μmol/L (4mg/dL) αύξηση SCr>44,2 μmol/L (>0,5mg/dL)	<0,3 mL/kg/h x 24h ή ανουρία x 12h
Απώλεια της νεφρικής λειτουργίας (Loss of kidney function)	Απώλεια νεφρικής λετουργίας > 4 εβδομάδες	
Νεφρική βλάβη τελικού σταδίου (End Stage Kidney Disease)	Απώλεια νεφρικής λειτουργίας> 3 μήνες	

GFR: Glomerular filtration rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), UO: urine output (διούρηση), SCr: serum creatinine (κρεατινίνη ορού)

Το 2007 οι Akcan-Arikan et al αναδιαμόρφωσαν τα κριτήρια RIFLE, ώστε να ανταποκρίνονται στον παιδιατρικό πληθυσμό. Είναι αξιόλογο ότι, στα παιδιατρικά κριτήρια pRIFLE, δεν χρησιμοποιείται η μεταβολή της κρεατινίνης του ορού με βάση την κρεατινίνη αναφοράς όπως στους ενήλικες, αλλά η ποσοστιαία μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) (6) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Κριτήρια pRIFLE (6)

Στάδιο	Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (eCrCl)	Διούρηση (UO)
Κίνδυνος (Risk)	eCCl ελάττωση κατά 25%	<0,5 mL/kg/h x 8h
Τραύμα (Injury)	eCCl ελάττωση κατά 50%	<0,5 mL/kg/h x 16h
Ανεπάρκεια (Failure)	eCCl ελάττωση κατά 75% ή eCCl < 35 ml/min/1,73m2	<0,3 mL/kg/h x 24h ή ανουρία x 12h
Απώλεια νεφρικής λειτουργίας (Loss of kidney function)	Απώλεια νεφρικής λετουργίας > 4 εβδομάδες	
Νεφρική βλάβη τελικού σταδίου (End Stage Kidney Disease)	Απώλεια νεφρικής λειτουργίας> 3 μήνες	

eCCl: estimated Creatinine Clearance (εκτιμώμενος ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης), UO: urine output (διούρηση), SCr: serum creatinine (κρεατινίνη ορού)

1.2.3.2 Κριτήρια AKIN

Το 2007 η ομάδα AKIN εισήγαγε τα ομώνυμα κριτήρια ως μια προσπάθεια αναβάθμισης των ήδη υπαρχόντων RIFLE. Τα AKIN διατυπώνουν ξεκάθαρο ορισμό της ΟΝΒ ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι τα RIFLE, δεν μας δίνουν ξεκάθαρο ορισμό της ΟΝΒ, αλλά σιωπηρά προκύπτει μέσω της σταδιοποίησης της ΟΝΒ.

Με βάση τα κριτήρια AKIN η ΟΝΒ ορίζεται ως ένα από τα παρακάτω:

- Αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης ορού > 0,3mg/dL μέσα σε 48 ώρες ή
- Αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης ορού > 1,5 x Cr baseline μέσα σε 48 ώρες ή
- Μείωση της διούρησης <0,5mL/kg/ώρα για 6 ώρες

Ταυτόχρονα γίνεται πρώτη φορά αντικατάσταση του όρου οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (Acute Renal Failure, ARF), με τον πιο δόκιμο όρο της οξείας νεφρικής βλάβης (Acute Kidney Injury, AKI). Επιπροσθέτως εισάγεται απόλυτη τιμή αύξησης της κρεατινίνης του ορού (0,3mg/dl) στην διαγνωστική της ΟΝΒ, καθώς έχει φανεί ότι αύξηση του ύψους των 0,3 mg/dl δεν δύναται να αποδωθεί σε φυσιολογική διακύμανση μεταξύ των εργαστηρίων, αλλά αντανακλά επικείμενη διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Τέλος η ΟΝΒ διακρίνεται σε 3 στάδια τα οποία αντιστοιχούν στα 3 πρώτα αντίστοιχα των κριτηρίων RIFLE (Risk, Injury, Failure), ενώ τα δύο τελευταία στάδια των RIFLE θεωρούνται κλινικές εκβάσεις της ΟΝΒ και δεν περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια (πίνακας 3). Η διατύπωση και η εφαρμογή των AKIN δεν περιλαμβάνει τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πίνακας 3. Κριτήρια AKIN για την διάγνωση της ΟΝΒ (8)

Στάδιο	Κρεατινίνη ορού (SCr)	Διούρηση (UO)
1	SCr > 0,3 mg/dl ή SCr x 1,5-2	<0,5 mL/kg/h x 6h
2	SCr x 2	<0,5 mL/kg/h x 12h
3	SCr x 3 ή αν SCr baseline > 353,6 μmol/L (4mg/dL) SCr >44,2 μmol/L (>0,5mg/dL)	<0,3 mL/kg/h x 24h ή ανουρία x 12h

SCr: serum creatinine (κρεατινίνη ορού), UO: urine output (διούρηση)

1.2.3.3 KDIGO

Η νεότερη προσθήκη στην προσπάθεια ορισμού και σταδιοποίησης της ΟΝΒ αποτελούν τα κριτήρια KDIGO. Τα κριτήρια KDIGO εισήχθησαν το 2012 ως αποτέλεσμα συνδυασμού των κριτηρίων RIFLE, pRIFLE και AKIN. Η εφαρμογή τους αφορά τόσο τον ενήλικο, όσο και τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Με βάση τα κριτήρια KDIGO η ΟΝΒ ορίζεται ως ένα από τα παρακάτω:

- Αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης ορού > 0,3mg/dL μέσα σε 48 ώρες ή
- Αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης ορού > 1,5 x Cr baseline μέσα σε 7 ημέρες ή
- Μείωση της διούρησης <0,5mL/kg/ώρα για 6 ώρες

Η σταδιοποίηση της οξείας νεφρικής βλάβης πραγματοποιείται λαμβάνοντας υπόψη την μεταβολή της απόλυτης τιμής της κρεατινίνης του ορόυ, την ποσοστιαία μεταβολή της κρεατίνίνης από την «τιμή αναφοράς» (baseline creatinine) ή την διάρκεια και βαρύτητα της ολιγουρίας. (11) Τα κριτήρια λαμβάνουν υπόψη τις μεταβολές στην κρεατινίνη του ορού και στην διούρηση (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Σταδιοποίηση ΟΝΒ κατά KDIGO (11)

Στάδιο	Κρεατινίνη ορού (SCr)	Διούρηση (UO)
1	SCr > 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) ή SCr > 1,5-1,9 x baseline	<0,5 mL/kg/h x 6h
2	SCr > 2 -2,9 x baseline	<0,5 mL/kg/h x 12h
3	SCr >3 x baseline ή αν SCr baseline >4 mg/dL (353,6 μmol/L) ή έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης ή σε ασθενείς<18 ετών, eGFR<35ml/min/1,73m2	<0,3 mL/kg/h x 24h ή ανουρία x 12h

SCr: serum creatinine (κρεατινίνη ορού), UO: urine output (διούρηση)

1.2.4 Ο ρόλος των κριτηρίων KDIGO

Τα μέχρι τώρα δεδομένα απαντούν στην ανάγκη χρήσης κοινού ορισμού- κριτηρίων για την μελέτη της οξείας νεφρικής βλάβης με την εφαρμογή των κριτηρίων KDIGO. Αποτελούν τα πλέον αποδεκτά κριτήρια για τον ορισμό και την σταδιοποίηση της οξείας νεφρικής βλάβης τόσο στον ενήλικο όσο και στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ταυτόχρονα όπως ήδη αναφέραμε, αποτελούν συγκερασμό των προηγούμενων κριτηρίων (RIFLE, pRIFLE, AKIN), ενώ η επιλογή τους σαν επικρατέστερα επισφραγίστηκε από την εφαρμογή τους στην AWARE, την μεγαλύτερη προοπτική επιδημιολογική μελέτη βαρέως πασχόντων παιδιών με οξεία νεφρική βλάβη. (14)

Η κρεατινίνη αποτελεί έναν λειτουργικό βιοδείκτη με την άνοδό της να σχετίζεται με εγκατεστημένη νεφρική βλάβη και σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Στα παιδιά η κατάσταση μπορεί να είναι ακόμα περισσότερο εξεσημασμένη δεδομένου των πιθανών χαμηλών τιμών αναφοράς τους, ενώ τα βαρέως πάσχοντα ή τα χρονίως πάσχοντα παιδιά επιβαρύνονται ακόμα περισσότερο λόγω υποσιτισμού ή υπερφόρτωσης υγρών. (9) Οι έρευνες για την ανάδειξη πιο αξιόπιστων βιοδεικτών στον ορό ή στα ούρα βρίσκονται σε εξέλιξη και φαίνονται πολλά υποσχόμενες χωρίς όμως κλινική εφαρμογή προς το παρόν. Παρά τους περιορισμούς και ελλείψη άλλων αξιόπιστων βιοδεικτών, η κρεατινίνη παραμένει στην κορωνίδα της διαγνωστικής στην ΟΝΒ.

Η διούρηση, το δεύτερο στοιχείο που περιλαμβάνουν τα κριτήρια KDIGO, απέκτησε ιδιαίτερη αξία στην αξιολόγηση της ΟΝΒ μόλις τα τελευταία χρόνια. Καθοριστικός ήταν ο ρόλος της

μελέτης AWARE, η οποία κατέδειξε ότι η μη αξιολόγηση της διούρησης οδηγεί σε υποδιάγνωση των περιστατικών ΟΝΒ. Συγκεκριμένα στην εν λόγω μελέτη η χρήση μόνο της κρεατινίνης ως κριτήριο διάγνωσης της οξείας νεφρικής βλάβης θα οδηγούσε σε απώλεια ίση με το 1/3 των περιστατικών με νεφρική δυσλειτουργία. (14) Η αποφυγή αξιολόγησης αυτού του κριτηρίου στις διάφορες μελέτες παιδιατρικού πληθυσμού, δικαιολογείται στα πλαίσια των ιδιαιτεροτήτων της παιδικής ηλικίας, όπως ο καθετηριασμός της κύστης που δεν είναι δεδομένος και συνήθης, καθώς θεωρείται επεμβατική διαδικασία, που θέτει το παιδί στον κίνδυνο πιθανής λοίμωξης του ουροποιητικού. (9)

1.3 Κλινικοεργαστηριακή εικόνα και αξιολόγηση ΟΝΒ στην παιδική ηλικία

Η κλινική εικόνα των παιδιών με ΟΝΒ ποικίλει και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την υποκείμενη παθολογία που οδήγησε στην εμφάνιση της ΟΝΒ (αγγειίτιδα, shock, σήψη κλπ). Συνήθη συμπτώματα αποτελούν τα οιδήματα τα οποία αντανακλούν υπερφόρτωση υγρών λόγω της κατακράτησης νατρίου και νερού εξαιτίας της νεφρικής δυσλειτουργίας. Άλλα συμπτώματα αποτελούν η μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία, η ολιγουρία ή η πλήρης ανουρία και η υπέρταση. Αυτά τα συμπτώματα οφείλονται αμιγώς στην διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Το πιο συχνό αποτελεί η ολιγουρία (όγκος ούρων<0,5ml/kg/h για παιδιά και <1ml/kg/h για νεογνά) ή και η ανουρία. Μη ειδικά συμπτώματα που αντανακλούν περισσότερο την υποκείμενη παθολογική κατάσταση που προκάλεσε την ΟΝΒ είναι οι έμετοι, οι διάρροιες και ο υψηλός πυρετός που συχνά οφείλονται σε αφυδάτωση.

Λιγότερο συχνά η εμφάνιση της ΟΝΒ θα βασιστεί σε εργαστηριακά κριτήρια χωρίς κλινική συμπτωματολογία που να παραπέμπει σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Οι πιο κοινές διαταραχές είναι η αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας, καθώς και ευρήματα συμβατά με βλάβη των νεφρών στην γενική ανάλυση ούρων. Πολύ συχνές είναι οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως η υπερκαλιαιμία, η υποασβεστιαιμία, η υπερφωσφαταιμία, η υπονατριαιμία και η μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων.

Η υποκείμενη παθολογία που οδήγησε στην εκδήλωση της ΟΝΒ, βασίζεται στην λήψη ενδελεχούς ιστορικού, στην φυσική εξέταση του ασθενούς και στα εργαστηριακά ευρήματα. Η απεικόνιση των νεφρών αποτελεί βοηθητικό παράγοντα στην διαφορική διάγνωση της αιτίας της ΟΝΒ όπως και σε σπάνιες περιπτώσεις η διενέργεια νεφρικής βιοψίας.

Το ιστορικό στοχεύει στην αποκάλυψη παραγόντων κινδύνου ή προφανούς αιτίας ΟΝΒ. Χαρακτηριστική συμπτωματολογία προνεφρικής ΟΝΒ αποτελούν οι έμετοι συνδυαστικά με ολιγουρία και ελαττωμένη πρόσληψη υγρών, ενώ η εμφάνιση διαρροϊκών αιματηρών κενώσεων 3 με 7 ημέρες προ της έναρξης ολιγουρίας υποδηλώνουν πιθανό αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Ιστορικό μολυσματικού κηρίου ή φαρυγγοαμυγδαλίτιδας κάποιες εβδομάδες προ της αιματουρίας και του οιδήματος θέτουν την υποψία μεταστρεπτοκοκκικής σπειραματονεφρίτιδας, ενώ συστηματικά συμπτώματα (εξάνθημα, αρθραλγίες, πυρετός) υποδηλώνουν ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος ή αγγειίτιδας.

Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει την αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης, της υπερφόρτωσης υγρών και σημεία και συμπτώματα συστηματικής νόσου όπως εξάνθημα ή δυσκολία στην κίνηση των αρθρώσεων.

Η υπέρταση αποτελεί συχνό σύμπτωμα των παιδιών που πάσχουν από σπειραματονεφρίτιδα, ενώ εξάνθημα εμφανίζεται συχνά στα παιδιά με αγγειίτιδα IgA. Η ύπαρξη διογκωμένου και ψηλαφητού νεφρού θέτει την υπόνοια θρόμβωσης των νεφρικών φλεβών ενώ η διογκωμένη και ψηλαφητή ουροδόχος κύστη προσανατολίζει σε πιθανή αποφρακτική ουροπάθεια.

Συμπτώματα υποβολαιμίας όπως ξηροί βλεννογόνοι, υπόταση, ταχυκαρδία, μειωμένη σπαργή δέρματος και φτωχή περιφερική αιμάτωση είναι ενδεικτικά προνεφρικής ΟΝΒ ενώ συμπτωματολογία υπερβολαιμίας με παρουσία οιδημάτων, καλπαστικού ρυθμού, σημεία συμφόρησης των πνευμόνων (τρίζοντες-υγροί ρόγχοι), υπέρτασης και προοδευτικής αύξησης του βάρους αποτελούν συχνά συμπτώματα των ασθενών με ΟΝΒ ιδιαίτερα στα πλαίσια του νεφρωσικού συνδρόμου και της σπειραματονεφρίτιδας.

Ιδιαίτερη βαρύτητα οφείλει να δίδεται στο κομμάτι της αξιολόγησης του ισοζυγίου υγρών με καθημερινή μέτρηση του βάρους των ασθενών και όταν αυτό δεν είναι εφικτό στα πλαίσια των βαρέως πασχόντων παιδιών των ΜΕΘΠ, οφείλει να γίνεται υπολογισμός των εισερχομένων και εξερχομένων υγρών στο σύνολό τους ώστε να εντοπίζεται και να διορθώνεται τυχούσα υπερφόρτωση υγρών. Σε μελέτες έχει φανεί ότι το θετικό ισοζύγιο υγρών με FO>10% έχει συσχετιστεί με δυσμενή πορεία και έκβαση των ασθενών ενώ η θνητότητα 8πλασιάζεται σε ανάπτυξη FO>20%.

Η περαιτέρω αξιολόγηση των παιδιών βασίζεται στην γενική εξέταση ούρων, την κλασματική απέκκριση νατρίου και το υπερηχογράφημα νεφρών.

Στην γενική εξέταση ούρων μπορεί να παρατηρηθούν κύλινδροι ερυθρών αιμοσφαιρίων που σε συνδυασμό με δύσμορφα ερυθρά και πρωτεϊνουρία υποδηλώνουν πιθανή σπειραματονεφρίτιδα. Η ύπαρξη καφέ λασπώδων κυλίνδρων (muddy brown casts) είναι χαρακτηριστικό της οξείας σωληναριακής νέκρωσης (ΟΣΝ) ενώ η πυουρία εμφανίζεται χαρακτηριστικά στις λοιμώξεις ουροποιητικού. Αυξημένο ειδικό βάρος των ούρων (ΕΒ>1020) εμφανίζεται στην προνεφρική ΟΝΒ ενώ πρώιμο σημείο οξείας σωληναριακής νέκρωσης αποτελεί η αδυναμία της συμπυκνωτικής ικανότητας των νεφρών με χαμηλό ειδικό βάρος (ΕΒ<1010).

Η κλασματική απέκκριση νατρίου (FeNa) αποτελεί πολύτιμο εργαλείο στην διαφοροδιάγνωση της προνεφρικής από την νεφρική ΟΝΒ. FeNa<1 υποδηλώνει προνεφρική ΟΝΒ όπου η πλήρης επαναρρόφηση του νατρίου αποτελεί αντιδραστική απάντηση του νεφρού στην ελάττωση της αιμάτωσής του ενώ FeNa>2 αποτελεί χαρακτηριστική εκδήλωση ΟΣΝ.

Η απεικόνιση των νεφρών (υπερηχογράφημα) προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες στην αιτιολογική διάγνωση της ΟΝΒ. Αποκαλύπτει την ύπαρξη ενός ή δύο νεφρών, πληροφορεί για το σχήμα και το μέγεθός τους ενώ είναι καθοριστική στον εντοπισμό αποφρακτικής ουροπάθειας.

Τέλος η νεφρική βιοψία αποτελεί σπάνια παρέμβαση όταν τα μη επεμβατικά μέσα αδυνατούν να προσφέρουν σαφή διάγνωση. (15)

1.4 Επιδημιολογία ΟΝΒ σε βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς

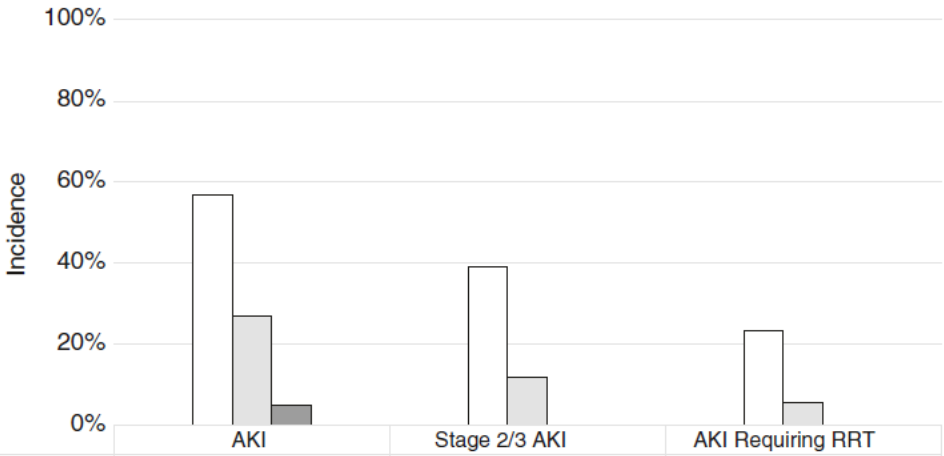
1.4.1 Επίπτωση ΟΝΒ

Η επίπτωση της ΟΝΒ στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς ακολουθεί ανοδική πορεία. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ταϊλάνδη το χρονικό διάστημα 1982-2004 φάνηκε 20πλασιασμός της επίπτωσης της ΟΝΒ. (16) Η άνοδος αυτή οφείλεται αφενός στην αυξημένη επαγρύπνηση στον εντοπισμό της ΟΝΒ, αλλά και στο σύνολο των φαρμακευτικών και μη παρεμβάσεων, όπως η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων,

εξωσωματικής κυκλοφορίας (ECMO), εγχειρήσεις καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και αιμοποιητικών κυττάρων. Όλες αυτές οι παρεμβάσεις είναι απαραίτητες και συχνές στη διαχείριση των βαρέως πασχόντων ασθενών, αλλά ταυτόχρονα αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΟΝΒ.

Με την καθιέρωση των κριτηρίων KDIGO ως τα πλέον κατάλληλα για την διάγνωση της ΟΝΒ, άνοιξε ο δρόμος για την πραγματοποίηση μελετών με συγκρίσιμα πλέον αποτελέσματα. Η ευρεία εφαρμογή των κριτηρίων KDIGO ως τα πλέον αποδεκτά στην διάγνωση και αξιολόγηση της οξείας νεφρικής βλάβης οφείλεται στην εφαρμογή τους στην μελέτη AWARE. Η AWARE αποτελεί την σημαντικότερη επιδημιολογική μελέτη μέχρι τώρα που πραγματοποιήθηκε σε βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς, περιλαμβάνοντας 4683 παιδιατρικούς ασθενείς και συλλέγοντας στοιχεία από 32 μονάδες εντατικής θεραπείας παίδων σε 5 γεωγραφικά διαμερίσματα. (14)

Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η ΟΝΒ άγγιξε το 26,9% των βαρέως πασχόντων παιδιών, ποσοστό που αφορά περισσότερο από το ¼ των συμμετεχόντων, ενώ το 12% υπέστη σοβαρή ΟΝΒ (ορίζεται ως στάδιο 2 και 3 κατά KDIGO) (Εικόνα 3). Αξίζει να αναφερθεί ότι η διακύμανση της επίπτωσης ήταν της τάξεως του 5-30% που αντανακλά την ποικιλότητα στην βαρύτητα της νόσου των περιστατικών από μονάδα σε μονάδα. Οι Goldstein et al κατέδειξαν επίπτωση 31% σε μη βαρέως πάσχοντα παιδιά που εκτέθηκαν σε νεφροτοξικά φάρμακα, ενώ ο Sutherland et al σε μεγάλη εθνική μελέτη στην Βόρεια Αμερική παρουσιάζει 3,9 περιστατικά ΟΝΒ ανά 1000 νοσηλείες. (17,18) Αναλογικά με τον ενήλικο πληθυσμό σε παρόμοια επιδημιολογική μελέτη φάνηκε ότι η επίπτωση της ΟΝΒ στους βαρέως πάσχοντες ενήλικες ασθενείς άγγιζει το 57%, ενώ η σοβαρή ΟΝΒ αφορά το 39%. (19)Τα ποσοστά είναι σαφώς χαμηλότερα στον παιδιατρικό πληθυσμό πιθανά λόγω της απουσίας συννοσηρότητας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίπτωση της ΟΝΒ σε παιδιά που νοσηλεύονται εκτός ΜΕΘΠ, η οποία αγγίζει το 5%. (20)



	AKI	Stage 2/3 AKI	AKI Requiring RRT
Adult ICU	57%	39%	24%
Pediatric ICU	27%	12%	6%
Pediatic non-ICU	5%		

Εικόνα 3. Επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης σε βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς (14)

Αναφορικά με την ηλικιακή κατανομή, η ΟΝΒ φαίνεται να προσβάλλει τις ακραίες ηλικίες των παιδιών. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι η επίπτωση της ΟΝΒ αυξανόταν με την πρόοδο της ηλικίας, φτάνοντας στο ζενίθ της στην εφηβεία, ενώ εξίσου υψηλή ήταν και η προσβολή των νεογνών. (18) Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι τείνει να εμφανίζεται περισσότερο στο άρρεν φύλο και στα παιδιά νοτιοαφρικανικής καταγωγής.

1.4.2 Αιτιολογικοί παράγοντες ΟΝΒ σε βαρέως πάσχοντα παιδιά

Ιστορικά η πρωτοπαθής νεφρική νόσος θεωρούνταν ο επικρατέστερος αιτιολογικός παράγοντας που οδηγούσε στην εμφάνιση ΟΝΒ. Παρά τον περιορισμένο αριθμό μελετών αξίζει να σημειωθεί ότι ήδη στις πρώιμες μονοκεντρικές περιγραφικές μελέτες γίνεται πλέον εμφανές ότι η ανάπτυξη ΟΝΒ ελάχιστα αφορά παιδιά με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, ενώ η μεγάλη πλειοψηφία αφορά είτε άλλη συστηματική νόσο ή τη λαμβανόμενη θεραπεία (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Ενδεικτικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΟΝΒ

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΟΝΒ	
Νεογνική ηλικία	
Βαρέως πάσχοντα παιδιά	
Χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων	Αμινογλυκοσίδες, αντιικοί παράγοντες, σκιαγραφικά, ΜΣΑΦ (μακροχρόνια χορήγηση), πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη
Συνοσηρρότητα	Συγγενείς καρδιοπάθειες, καρκίνος, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο, αγγειοαποφρακτική κρίση στα πλαίσια δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη

Η νεογνική ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΟΝΒ. Αρχικά η ωρίμανση των νεφρώνων πραγματοποιήται κυρίως το 3^{ο} 3μηνο της ενδομήτριας ζωής, επομένως τα πρόωρα νεογνά έχουν να αντιμετωπίσουν την πρόκληση της ατελούς διαμόρφωσης των νεφρών τους. Επιπροσθέτως στη νεογνική ηλικία η παροχή αίματος στους νεφρούς είναι ελαττωμένη και η κατανομή του στο νεφρικό παρέγχυμα δεν γίνεται ισόποσα. Τέλος τα νεογνά εκτίθενται σε βλαπτικές καταστάσεις συχνά όπως περιγεννητική ασφυξία, καρδιοχειρουργικές παρεμβάσεις, σήψη, ECMO, ανοικτός αρτηριακός πόρος και χρήση αμινογλυκοσίδων, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΟΝΒ.

Τα βαρέως πάσχοντα παιδιά διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΟΝΒ σε σχέση με τα υπόλοιπα. Οι πιο κοινοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΟΝΒ είναι τα ακραία ηλικιακά φάσματα της παιδικής ηλικίας (νεογνά-έφηβοι), η χρήση αγγειοσυσπαστικών, η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, η παρουσία πολυοργανικής ανεπάρκειας (MODS) και σε μικρότερο βαθμό η πρωτοπαθής νεφρική νόσος. Εξίσου επιβαρυντικό παράγοντα αποτελεί και η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων εξατομικευμένα, αλλά και συνεργικά με τον προσδιορισμό του «κατωφλιού νεφροτοξικότητας», να αποτελεί και αντικείμενο εντατικής έρευνας. (21,22)

Τα αίτια για την ανάπτυξη ΟΝΒ διαχωρίζονται σε προνεφρικά όταν η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας οφείλεται σε πλημμελή αιμάτωση των νεφρών, νεφρικά όταν η διαταραχή αφορά το σπείραμα ή το νεφρικό σωληνάριο και μετανεφρικά όταν η βλάβη αφορά το αποχετευτικό σύστημα των νεφρών (ουρητήρες-ουροδόχος κύστη-ουρήθρα).

Στις ανεπτυγμένες χώρες τα αίτια είναι κυρίως οι εγχειρήσεις καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, η σήψη, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων, το σύνδρομο λύσης όγκου και η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και συμπαγών οργάνων. Στον αντίποδα, στις αναπτυσσόμενες χώρες κυρίαρχοι αιτιολογικοί παράγοντες ΟΝΒ αποτελούν οι σπειραματονεφρίτιδες, η έκθεση σε τοξικές ουσίες, η υποβολαιμία και η σήψη. Πίνακας 5. (4)

Πίνακας 5. Αίτια νεφρικής βλάβης (4)

Αιτιολογικοί παράγοντες ΟΝΒ	
Προνεφρικά αίτια	Αφυδάτωση, αιμορραγία, διουρητικά, έγκαυμα, shock, νεφρωσικό σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια, αναφυλαξία, σήψη, αρρυθμίες, αντιυπερτασική θεραπεία, ΜΣΑΦ, α-ΜΕΑ
Νεφρικά αίτια	Παρατεταμένη ισχαιμία, υπόταση, σήψη, νεφροτοξικά φάρμακα, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, αγγειίτιδες, διάμεση νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδες, αλλεργική πορφύρα
Μετανεφρικά αίτια	Νευρογενής κύστη, απόφρακτικές ουροπάθειες

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη, α-ΜΕΑ: αναστολείς- Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης

1.5 Ο ρόλος του θετικού ισοζυγίου υγρών στην εμφάνιση ΟΝΒ

Εξέχουσας σημασίας επιβαρυντικός παράγοντας που λειτουργεί με σχέση αμφίδρομη με την ΟΝΒ και έχει μελετηθεί ιδιαιτέρως τα τελευταία χρόνια είναι η υπερφόρτωση υγρών και η ανάπτυξη θετικού ισοζυγίου.(23) Η χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών είναι απαραίτητη στην θεραπευτική των παιδιών που νοσηλεύονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας παίδων (ΜΕΘΠ). Πέρα από την φάση της αναζωογόνησης, τα παιδιά συνεχίζουν να λαμβάνουν ενδοφλέβια υγρά κατά την νοσηλεία τους στα πλαίσια των υγρών συντήρησης και αντικατάστασης, της φαρμακοθεραπείας και της ενίοτε παρεντερικής τους σίτισης.

Πολλές φορές η ημερήσια πρόσληψη υγρών, φαίνεται να υπερβαίνει την αποβολή γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα την βαθμιαία ανάπτυξη θετικού ισοζυγίου υγρών. Υπάρχει ευρύτατη αναγνώριση της συσχέτισης του θετικού ισοζυγίου υγρών με αυξημένη

νοσηρότητα και θνησιμότητα των βαρέως πασχόντων παιδιών που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Παίδων (ΜΕΘΠ). Ο Alobaidi et al, σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση στην οποία συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα 44 μελετών παρατήρησης και περισσότερα από 7000 βαρέως πάσχοντα παιδιά αναφέρει ανάπτυξη θετικού ισοζυγίου υγρών στο 1/3 των συμμετεχόντων. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η υπεφόρτωση των ασθενών με υγρά σχετίζεται με παρατεταμένη διάρκεια μηχανικού αερισμού και νοσηλείας στην ΜΕΘΠ**.** (24) Μελέτες παρατήρησης που έχουν διεξαχθεί σε ΜΕΘΠ καταδεικνύουν πώς η υπερφόρτωση των ασθενών με υγρά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΝΒ αλλά και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας. (23)

Υπάρχει μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΟΝΒ και ισοζυγίου υγρών καθιστώντας την υπερφόρτωση υγρών αιτιολογικό παράγοντα αλλά και επακόλουθο της οξείας νεφρικής βλάβης. Η ύπαρξη του θετικού ισοζυγίου υγρών επιβαρύνει την πορεία με αποτέλεσμα δυσμενέστερη έκβαση των ασθενών, ανεξαρτήτως από την ταυτόχρονη συνύπαρξη ΟΝΒ. Εντούτοις η συνέργεια ΟΝΒ και θετικού ισοζυγίου επιβαρύνει ακόμα περισσότερο την πορεία και έκβαση των βαρέως πασχόντων. (25) Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι παρά την αποδεδειγμένη αιτιολογική σχέση του θετικού ισοζυγίου με την ανάπτυξη ΟΝΒ δεν είναι πάντα εύκολο να αναγνωριστεί από τους θεράποντες. Η Al Lawati et al αναφέρει αδυναμία αναγνώρισης του θετικού ισοζυγίου στο 30% των ασθενών που ανέπτυξαν FO > 15%. (26)

1.6 Σήψη και Οξεία νεφρική βλάβη

Η σήψη αποτελεί έναν από τους συχνότερους αιτιολογικούς παράγοντες ΟΝΒ τόσο στον ενήλικο όσο και στον παιδιατρικό πληθυσμό, με αναφερόμενη επίπτωση της τάξης του 35-50% στους ενήλικες και 25-50% στα παιδιά. (27) Σε μια 10ετή αναδρομική μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό, η σήψη αποτέλεσε επικρατών αιτιολογικό παράγοντα ΟΝΒ. (28) Η σήψη και η ΟΝΒ ως μεμονωμένα σύνδρομα έχουν συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση του ασθενούς, αυξημένη ανάγκη νοσηλείας στην μονάδα εντατικής θεραπείας, αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο συνδυασμός όμως και των δύο επιβαρύνει ακόμα περισσότερο την πρόγνωση. Οι Plotz et al σε μονοκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ΜΕΘΠ κατέδειξαν ότι η θνησιμότητα των παιδιών με ΟΝΒ και σηπτικό shock άγγιξε το 57,1% έναντι του 6,7% των παιδιών που υπέστησαν μόνο σηπτικό shock χωρίς ΟΝΒ. (29) Αξίζει να σημειωθεί ότι οι επιβιώσαντες παιδιατρικοί ασθενείς που υφίστανται το διπλό

«χτύπημα» της σήψης και της ΟΝΒ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου και νευρολογικών επιπλοκών.

Επιδημιολογικά αξίζει να σημειωθεί ότι η επίπτωση της S-AKI (Sepsis-Associated Acute Kidney Injury) κυμαίνεται μεταξύ 5-31% στις διάφορες έρευνες στον ενήλικο πληθυσμό, ενώ όταν αναφερόμαστε σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς το ποσοστό των πασχόντων αγγίζει το 50%.

Η παθοφυσιολογία του φαινομένου αποτελεί ένα ανοικτό μέτωπο, με το μεγαλύτερο πλήθος των ερευνών να εστιάζει στον ενήλικο πληθυσμο. Η σήψη είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την απορρύθμιση της ανοσιακής απάντησης. Αυτή η απορρύθμιση επηρεάζει περισσότερο τον ενήλικο πληθυσμό που φέρει συνοσηρρότητες όπως ΣΔ, χρόνια καρδιακή νόσο, αυτοάνοσα και νοσήματα που επιφέρουν ανοσοκαταστολή. Η επικρατούσα άποψη στα μέχρι τώρα δεδομένα ήταν ότι η ΟΝΒ στα πλαίσια της σήψης είναι αποτέλεσμα μειωμένης αιματικής ροής, η οποία οδηγεί σε ισχαιμία των σωληναριακών κυττάρων και επακόλουθη νέκρωση. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι για την εμφάνιση της S-AKI δεν ευθύνεται μόνο ο μηχανισμός ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, αφού ΟΝΒ εμφανίστηκε και σε περιστατικά που δεν υπέστησαν νεφρική ισχαιμία και αιμοδυναμικές διαταραχές. Φαίνεται ότι η νεφρική δυσλετουργία προκύπτει ως αποτέλεσμα της συνεργικής δράσης 3 μηχανισμών, της φλεγμονής, της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας και του μεταβολικού επαναπρογραμματισμού των σωληναριακών κυττάρων.

Στη σήψη απελευθερώνονται θραύσματα παθογόνων (DAMPs, PAMPs), τα οποία προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος (TLR, Toll Like Receptors) και ενεργοποιούν τον καταρράκτη της φλεγμονής. TLRs υφίστανται και στην επιφάνεια των κυττάρων των σωληναρίων των νεφρών (renal tubular epithelial cells, TECs). Με την πρόσδεση των θραυσμάτων των παθογόνων τα κύτταρα οδηγούνται σε μιτοχονδριακή βλάβη και παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων, ενώ ταυτόχρονα εκδηλώνουν και παρακρινή δράση ενεργοποιώντας τα γειτονικά τους κύτταρα. Συνολικά οδηγούνται τα ίδια αλλά και τα γειτονικά τους σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου ώστε να μην επιδωθούν στην διαδικασία της μίτωσης καθώς δεν θα έχουν ενεργειακά αποθέματα για να την περατώσουν και θα οδηγηθούν σε κυτταρικό θάνατο (μηχανισμός προστασίας από νέκρωση). Ταυτόχρονα στα αρχικά στάδια της σήψης έχει φανεί ότι ενεργοποιείται και δρα προστατευτικά η διαδικασία της αυτοφαγίας (διαδικασία

προσαρμογής του κυττάρου στο στρες της σήψης με καταστροφή των οργανιλίων του που έχουν υποστεί βλάβη). Αυτή η διαδικασία φαίνεται ότι με την εξέλιξη της σήψης αναστέλλεται, γεγονός που έχει συσχετιστεί σε μελέτες σε πειραματόζωα με σωληναριακή νέκρωση και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Η παράταση της αυτοφαγίας αποτελεί θεραπευτικό στόχο. Τέλος στην εκδήλωση της ΟΝΒ συμμετέχει και η διαταραχή της μικροκυκλοφορίας που εμφανίζεται λόγω της σήψης. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι μικροαγγειακές διαταραχές υφίστανται ακόμα και χωρίς σημεία αιμοδυναμικής αστάθειας εκδηλούμενες κυρίως ως θρομβώσεις αγγείων και άνιση ανακατανομή της αιματικής ροής στο όργανο στόχος (χαρακτηριστική η υποβάθμιση της αιμάτωσης του μυελού στα πλαίσια της προσβολής του νεφρού). (30)

Ελλείψη επαρκούς θεραπευτικής αντιμετώπισης η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν ΟΝΒ αποτελεί την κορωνίδα της θεραπευτικής και αντικείμενο εντατικής μελέτης. Η αξιοποίηση των παραδοσιακών δεικτών νεφρικής βλάβης (κρεατινίνη, ουρία, ωριαία διούρηση κλπ) φαίνεται να καθυστερεί αρκετά τη διάγνωση. Διάφοροι βιοδείκτες που στοχεύουν στην έγκαιρη διάγνωση της ΟΝΒ στα πλαίσια της σήψης και πρόγνωση της μετέπειτα εξέλιξης των πασχόντων βρίσκονται υπό μελέτη. Ανάμεσά τους ξεχωρίζει η NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin) η οποία παράγεται από τα ηπατοκύτταρα, τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και τα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρικών σωληναρίων και ανιχνεύεται στα ούρα και στον ορό των πασχόντων. (31) Σε μελέτες στους ενήλικες παρατηρήθηκε αύξηση του βιοδείκτη στα ούρα δυσανάλογα μεγάλη στους ασθενείς με ΟΝΒ λόγω σήψης σε σχέση με ασθενείς με ΟΝΒ διαφορετικής αιτιολογίας. Στον ορό ο βιοδείκτης φάνηκε χρήσιμος προγνωστικός δείκτης αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών μετά την ενδονοσοκομειακή τους νοσηλεία. Στα παιδιά η ανίχνευσή του στον ορό 24 ώρες μετά την εισαγωγή, φάνηκε να έχει καλή προγνωστική αξία στον κίνδυνο εμφάνισης ΟΝΒ. Εντούτοις αποτελεί δείκτη συστηματικής φλεγμονής, οπότε ενώ έχει καλή ευαισθησία στερείται υψηλής ειδικότητας.

Ο KIM-1 παράγεται από τα σωληναριακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, είναι δείκτης βλάβης των σωληναριακών κυττάρων από ισχαιμία ή επίδραση νεφροτοξικών παραγόντων. Ανιχνεύεται στα ούρα και έχει φανεί ότι προσφέρει υψηλή προγνωστική αξία στην εμφάνιση της S AKI. Οι μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες.
Οι βιοδείκτες TIMP-2 και IGFBP7 παράγονται από τα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων σαν απάντηση στην βλάβη με αναστολή του κυτταρικού κύκλου. Παρουσιάζουν παρακρινή

δραστηριότητα στέλνοντας σήματα αναστολής του κυτταρικού κύκλου στα γειτονικά επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Η αξία τους δεν εντοπίζεται στην εξατομικευμένη αξιολόγησή τους αλλά στην συνδυαστική ανίχνευσή τους στα ούρα. Ο συνδυασμός της αξιολόγησης των 2 βιοδεικτών, το επονομαζόμενο nephrocheck το οποίο προσφάτως έλαβε έγκριση από τον FDA για τον ενήλικο πληθυσμό, φαίνεται να έχει εξαιρετική προγνωστική αξία στην ανίχνευση ONB αλλά και πάλι χωρίς δυνατότητα εφαρμογής του στον παιδιατρικό πληθυσμό. (31)

Τα παιδιά αποτελούν ιδιαίτερη κατηγορία με πολύ διαφορετική απαντητικότητα στη σήψη καθώς η ωριμότητα της φυσικής και επίκτητης ανοσίας είναι διαφορετική σε κάθε φάση της ζωής του παιδιού.

Η έλλειψη δεδομένων για τα παιδιά δυσχεραίνει το κομμάτι της διάγνωσης και της θεραπείας. (32)

Η θεραπεία βασίζεται σε υποστηρικτικά μέτρα για την σήψη και την ONB στοχεύοντας σε αιμοδυναμική σταθερότητα, ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας με ταυτόχρονη θρεπτική υποστήριξη. Η έγκαιρη αναγνώριση της σήψης και έναρξη χορήγησης αντιβίωσης παραμένει η κορωνίδα της θεραπευτικής. Η χορήγηση υγρών για την έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου προτείνεται να γίνεται με κρυσταλλοειδή υγρά, καθώς πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η χορήγηση διαλυμάτων χαμηλών σε χλώριο λειτουργεί προστατευτικά στην αποφυγή εκδήλωσης ONB. (33) Το προτιμώμενο αγγειοσυσπαστικό όταν κρίνεται αναγκαία η χορήγησή του είναι η νορεπινεφρίνη.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την S-AKI που βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο αποτελούν η αιμοδιήθηση υψηλού όγκου (High volume hemofiltration HVHF), όπου γίνεται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης με δόση>35ml/kg/h, καθώς και η αιμοδιάχυση με πολυμυξίνη Β (PMX-HP, polymyxin B-immobilized hemoperfusion). Μελετάται η δυναμική τους στην απομάκρυνση των φλεγμονωδών κυτοκινών και των LPS από την κυκλοφορία με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα προς το παρόν.
Φαρμακολογικοί παράγοντες που βρίσκονται υπό μελέτη στοχεύουν στην αναχαίτιση διαφόρων σηματοδοτικών μονοπατιών που συμμετέχουν στην εκδήλωση της S-AKI. Οι πιο διαδεδομένοι είναι (Πίνακας 6):

1) η αγγειοτενσίνη ΙΙ η οποία ασκεί ισχυρότερη αγγειοσυσπαστική δράση στο απαγωγό αρτηριόλιο σε σχέση με το προσαγωγό και αυξάνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Σε μελέτες έχει φανεί ότι ελαττώνει τα επίπεδα της KIM-1, βοηθά στην αποκατάσταση της διούρησης και της αρτηριακής πίεσης, λειτουργεί προστατευτικά στην αύξηση της κρεατινίνης και μειώνει την ανάγκη και την διάρκεια θεραπείας εξωνεφρικής κάθαρσης.
2) Η αλκαλική φωσφατάση είναι ένα ενδογενές ένζυμο του μεταβολισμού που παρεμβαίνει μέσω της αποφωσφορυλίωσης ενώσεων όπως οι βακτηριακές ενδοτοξίνες και οι προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές της φλεγμονής. Σε μελέτες έχει φανεί ότι αυξάνει την κάθαρση της κρεατινίνης ενώ ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καθώς και την διάρκεια θεραπείας εξωνεφρικής κάθαρσης.
3) mTOR inhibitors: δρουν προστατευτικά μέσω ενεργοποίησης του μηχανισμού της αυτοφαγίας
4) DEX: αγωνιστής των α2 αδρενεργικών υποδοχέων. Δρα μέσω ενεργοποίησης της διαδικασίας της αυτοφαγίας, μειώνει τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο νεφρό, αναχαιτίζει το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση και προωθεί την διούρηση και την νατριούρηση
5) RIPK3 inhibitor: η αναστολή του βοηθά στην αποδόμηση των αυτοφαγωσωμάτων και την δημιουργία αυτολυσσοσωμάτων λειτουργώντας προστατευτικά για τα σωληναριακά κύτταρα. (34)

Πίνακας 6: Φαρμακολογικές θεραπείες για την S-AKI (34)

Φάρμακο	Κατηγορία	Μηχανισμός	Δράσεις
Αγγειοτενσίνη ΙΙ	Αγγειοτενσίνη ΙΙ	A1TR	KIM-1, βελτίωση ολιγουρίας, ελάττωση κρεατινίνης
Αλκαλική φωσφατάση	Ανασυνδιασμένη ανθρώπινη Βοδινής προέλευσης	Αποφωσφορυλίωση LPS, ATP	Αυξάνει ενδογενή κάθαρση κρεατινίνης, μειώνει την ανάγκη-διάρκεια RRT
mTOR inhibitors (sirolimus, temsirolimus)	Rapamycin/ sirolimus/temsirolimus	Αυτοφαγία	Αύξηση αυτοφαγωσωμάτων, εξάλειψη μιτοχονδριακής βλάβης
DEX	DEX	Ενεργοποίηση α2 αδρενεργικών υποδοχέων	Ελάττωση διέγερσης συμπαθητικού, αναστολή έκκρισης βαζοπρεσίνης, διέγερση διούρησης και νατριούρησης
RIPK3 inhibitor	GSK'872	Εξάλειψη οξειδωτικού στρες-μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, επιτάχυνση καταστροφής αυτοφαγοσωμάτων	Εξάλειψη σωληναριακής βλάβης και νεφρικής δυσλειτουργίας

AT1R=angiotensin type-1 receptor, KIM-1=kidney injury molecule-1, AP=alkaline phosphatase, LPS=lipopolysaccharide, ATP=adenosine triphosphate, RRT=renal replacement therapy, mTOR=mammalian target of rapamycin, DEX=dexmedetomidine, α2-AR=α2-adrenoreceptor, PI3K=phosphoinositide 3-kinase, RIPK3, Receptor interacting protein kinase 3.

1.7 ΟΝΒ και βιοδείκτες

Η διάγνωση και διαστρωμάτωση της βαρύτητας της ΟΝΒ στα παιδιά βασίζεται στην αξιολόγηση της κρεατινίνης του ορού και της διούρησης με βάση τα κριτήρια KDIGO. Οι δείκτες αυτοί παρουσιάζουν περιορισμούς δεδομένου ότι η κρεατινίνη αυξάνεται αργά όταν έχει ήδη επέλθει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η διούρηση παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες στην συλλογή και παρακολούθηση της.

Η έρευνα, στρέφεται στην αναζήτηση βιοδεικτών που όχι μόνο θα αναγνωρίζουν την παρουσία ΟΝΒ έγκαιρα, αλλά θα αναδεικνύουν την σοβαρότητα της βλάβης, θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες πορείας και έκβασης αλλά ακόμα και να υποδεικνύουν την ακριβή εντόπιση της βλάβης (εγγύς-απω εσπειραμένο σωληνάριο κτλ). Η ανάγκη εύρεσης νέων βιοδεικτών επικεντρώνεται στην πρώιμη ανίχνευση της βλάβης του νεφρικού παρεγχύματος πριν την εμφάνιση κλινικών ή εργαστηριακών παθολογικών ευρημάτων. Ο «ιδανικός βιοδείκτης» οφείλει να αναδεικνύει την βλάβη του νεφρού, το «τραύμα του νεφρικού παρεγχύματος» πριν προλάβει αυτό να μετουσιωθεί σε νεφρική δυσλειτουργία.

Οι διαθέσιμοι βιοδείκτες διαχωρίζονται σε τρείς βασικές κατηγορίες: i) τους λειτουργικούς (SCr, Cystatin-C) ii) τους βιοδείκτες που προκύπτουν από την καταστροφή των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων (NAG) και iii) πρωτεϊνικά μόρια που παράγονται ως αποτέλεσμα αυξημένης γονιδιακής έκφρασης η οποία ενεργοποιείται λαμβάνοντας ως ερέθισμα την ιστική βλάβη (NGAL, KIM-1, TIMP-2, IGFBP7, IL-18).

Η κρεατινίνη όπως έχει ήδη αναφερθεί αυξάνεται όταν έχει ήδη χαθεί σημαντικο κομμάτι της νεφρικής λειτουργίας, ενώ επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες (ηλικία, φύλο, μυϊκός ιστός, κατάσταση ενυδάτωσης, φαρμακοθεραπεία κλπ). Η συστατίνη C από την άλλη δεν επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη για την αξιολόγηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, αλλά παραμένει ένας δείκτης που αξιολογεί την λειτουργία του νεφρού και την ενδεχόμενη έκπτωση αυτής, και όχι την νεφρική βλάβη η οποία προηγείται.

Η NAG αποτελεί χαρακτηριστικό παραδείγματα βιοδείκτη που προκύπτει από την καταστροφή των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων. Οι έρευνες στον ενήλικο και παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες και παρότι δείχνουν καλή ευαισθησία του δείκτη στην πρώιμη διάγνωση της ΟΝΒ, η ειδικότητητά του φαίνεται να έιναι χαμηλή.

Οι βιοδείκτες-πρωτεϊνικά μόρια αποτέλεσμα αυξημένης γονιδιακής έκφρασης στην βλάβη των σωληναριακών κυττάρων αποτελούν πολλά υποσχόμενη ομάδα παρά την ποικιλότητα των αποτελεσμάτων στις μέχρι τώρα μελέτες. Αποτελούν τους πιο ισχυρούς και έγκαιρους προάγγελους της ΟΝΒ (Πίνακας 7).

Κυριότερος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η NGAL, μια πρωτεϊνη που παράγεται από τα κύτταρα του εγγύς και άπω εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρού, τα ηπατοκύτταρα, τους νευρώνες και τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος. Ο βιοδείκτης ανιχνεύεται στον ορό και στα ούρα. Η ανίχνευση του βιοδείκτη στα ούρα φάινεται να έχει υψηλότερη διαγνωστική αξία από αυτήν του ορού, μιας και η NGAL αυξάνει και σε άλλες καταστάσεις πλην της νεφρικής βλάβης όπως συστηματικές λοιμώξεις, φλεγμονή και στον καρκίνο. Αρχικές μελέτες μέτρησης της NGAL στα ούρα κατέδειξαν υψηλή διαγνωστική αξία στην διάγνωση της ΟΝΒ μετεγχειρητικά σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. (35) Έκτοτε η αξία της έχει μελετηθεί σε πλήθος ερευνών. Έχει φανεί υψηλή διαγνωστική αξία, ευαισθησία και ειδικότητα της NGAL των ούρων στην έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο ανάπτυξης ΟΝΒ σε σχέση με την κρεατινίνη του ορού (36), ενώ σε εξίσου πρόσφατη έρευνα διαπιστώθηκε υψηλή ειδικότητα και αρνητική προγνωστική αξία του βιοδείκτη στον αποκλεισμό της ΟΝΒ. (37) Στον αντίποδα η Gavrilovici et al αναφέρει απουσία διαγνωστικής αξίας του δείκτη στην πρόβλεψη ΟΝΒ, ακόμα και με την συναξιολόγηση του με τον renal angina index (RAI). (38) Παρά τα αντικρουόμενα δεδομένα στην βιβλιογραφία η NGAL, θεωρείται πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης. Η αξία του φαίνεται να εκτοξεύεται συνδυαστικά με άλλους βιοδείκτες, ή τον δείκτη νεφρικής ισχαιμίας (renal angina index). Ο Goldstein et al (2022) σε πρόσφατη μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης, όπου συμπεριλήφθηκε ικανό δείγμα παιδιών και νέων κατέδειξε ότι συναξιολόγηση του βιοδείκτη με τον RAI, αύξησαν την ειδικότητα και την θετική διαγνωστική αξία του δείκτη νεφρικής ισχαιμίας, χωρίς ταυτόχρονα να επηρεαστεί η αρνητική προγνωστική αξία του (η οποία είναι πολύ υψηλή). (39) Τέλος η Haase et al κατέδειξαν την διαγνωστική αξία του βιοδείκτη στην ΟΝΒ αλλά και την εξίσου σημαντική προγνωστική αξία του στην έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και της ενδονοσοκομειακής θνητότητας. (40)

Η KIM-1 είναι μία διαμεμβρανική πρωτεϊνη που δεν ανιχνεύεται στον ορό ή στα ούρα υγιών ατόμων. Αντιθέτως βρίσκεται αυξημένη στα ούρα των ασθενών που υφίστανται διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας τους. Απελευθερώνεται από τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, όταν υφίστανται ισχαιμική βλάβη ή επίδραση τοξικών παραγόντων. Στους ενήλικες φάνηκε να έχει καλή διαγνωστική αξία στην πρώιμη διάγνωση της ΟΝΒ. (41) Ο Fazel et al σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μεταανάλυση καταδεικνύει μέτρια επίδοση του KIM-1 στα παιδιά αποτρέποντας την χρήση του σαν εργαλείο έγκαιρης διάγνωσης της ΟΝΒ και τονίζοντας την ανάγκη περαιτέρω έρευνας.(42)

Η IL-8 ανήκει στην κατηγορία των προφλεγμονωδών κυτοκινών και αποτελεί πρώιμο δείκτη ΟΝΒ σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ενήλικο πληθυσμό. Στα παιδιά δεν έχει λάβει προς το παρόν κλινική εφαρμογή εντούτοις έχει δώσει κάποια θετικά δείγματα. Σε μονοκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ΜΕΘΠ φάνηκε ότι η ανίχνευσης αυξημένων τιμών IL-8 προηγήθηκε 2 μέρες της αύξησης της κρεατινίνης στον ορό. Στην ίδια μελέτη ο βιοδείκτης παρουσίασε θετική συσχέτιση με την βαρύτητα της ΟΝΒ και την θνησιμότητα. (43)

Δεδομένου ότι η ΟΝΒ αποτελεί πολυπαραγοντικό σύνδρομο είναι φανερό ότι ένας μεμονωμένος βιοδείκτης δεν είναι αρκετός για την επιτυχή πρόβλεψη της ΟΝΒ, αλλά πλέον το ενδιαφέρον στρέφεται στην συνδυαστική χρήση ομάδας βιοδεικτών. Οι βιοδείκτες TIMP-2 και IGFBP7 αποτελούν και οι δύο μεσολαβητές της αναστολής της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου. Λειτουργούν προστασταστευτικά εμποδίζοντας το προσβεβλημμένο νεφρικό κύτταρο να μπει στη διαδιακασία της μίτωσης και να οδηγηθεί στην νέκρωση. Παράγονται στην αρχική φάση της προσβολής των σωληναριακών κυττάρων καθιστώντας τους πολλά υποσχόμενους δείκτες στην πρώιμη αναγνώριση της ΟΝΒ. (41)

Ο Huang et al κατέδειξε αυξημένη συσχέτιση των επιπέδων του δείκτη TIMP-2 με την εμφάνιση ΟΝΒ και την θνησιμότητα σε βαρέως πάσχοντα παιδιά. (44) Το nephrocheck ένας συνδυασμός των TIMP-2 και IGFBP7 φαίνεται να έχει καλή προγνωστική αξία στην ΟΝΒ στους βαρέως πάσχοντες ενήλικες ασθενείς. Στον παιδιατρικό πληθυσμό οι μελέτες είναι περιορισμένες, εντούτοις υπάρχουν θετικές ενδείξεις για την διαγνωστική ικανότητα του δείκτη στην ΟΝΒ (45,46), αλλά και για την προγνωστική ικανότητα του στην έκβαση των παιδιών κυρίως στην θνησιμότητα και λιγότερο στην ανάγκη χρήσης εξωνεφρικής κάθαρσης. (47) Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. (48)

Πίνακας 7. Βιοδείκτες στην ΟΝΒ (49–51)

Βιοδείκτης	Τύπος	Περιγραφή λειτουργίας	Προγνωστική αξία ΟΝΒ	Διάγνωση ΟΝΒ	Βαρύτητα ΟΝΒ	Αποθεραπεία
Cys-C	Ορός/ούρα	Αναστολέας πρωτεάσης κυστεϊνης-ελεύθερη διήθηση από σπείραμα		*	*	
NGAL	Ορός/ούρα	Πρωτεϊνη που παράγεται από ηπατοκύτταρα, κύτταρα εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, νευρώνες και ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα		*	*	
IL-18	Ούρα	Προφλεγμονώδης κυτοκίνη-παραγωγή από κύτταρα εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου-απελευθέρωση στα ούρα μετά σωληναριακή προσβολή	*	*		
KIM-1	Ούρα	Διαμεμβρανική πρωτεϊνη-παραγωγή από κύτταρο εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου	*	*	*	
(TIMP-2) * (IGFBP7)	Ούρα	Μεταλλοπρωτεϊνάσες-απελευθέρωση κατά την αναστολή της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου	*	*	*	

Cys-C: Cystatin-C, NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, IL-18: Interleukin-18, KIM-1: Kidney Injury Molecule-1, TIMP-2: Tissue Inhibitor Metalloproteinases-2, IGFBP7: Insulin Like Growth Factor Binding Protein

Η χρήση των βιοδεικτών φαίνεται πολλά υποσχόμενη στην διαγνωστική της ΟΝΒ αλλά κρίνεται σημαντικό να υπάρχει κατεύθυνση στην αξιολόγηση των ασθενών ώστε να ξεχωρίζουν αυτοί που βρίσκονται όντως σε κίνδυνο ΟΝΒ και θα επωφεληθούν από περαιτέρω διαγνωστικές δοκιμασίες. Είναι με άλλα λόγια απαραίτητο να καθοριστούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου που υφίστανται νεφρική ισχαιμία και στους οποίους θα είχε νόημα η αξιολόγηση των βιοδεικτών.

1.8 Η έννοια της νεφρικής ισχαιμίας – Renal Angina Index

Η έγκαιρη αναγώριση της ΟΝΒ αποτελεί ένα συνεχόμενο αγώνα και μια ζωντανή πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα. Οι κλασικοί δείκτες ανίχνευσης της νεφρικής δυσλειτουργίας (SCr, διούρηση), με επικρατούσα την κρεατινίνη του ορού παρουσιάζουν αξιόλογη μεταβολή αργά όταν πλέον η βλάβη έχει μετουσιωθεί σε νεφρική δυσλειτουργία (λειτουργικοί δέικτες). Έρευνες στον ενήλικο και τον παδιατρικό πληθυσμό καταδεικνύουν ότι η ΟΝΒ αποτελεί κλινική οντότητα που επιβαρύνει πολύ την πορεία των ασθενών βραχυπρόσθεσμα και μακροπρόθεσμα.

Τα βλέμματα των ερευνητών στρέφονται στην αναζήτηση ενός δείκτη που θα δύναται να ανιχνεύσει την ΟΝΒ όταν αυτή βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο, πριν την εγκατάσταση μόνιμης νεφρικής βλάβης ώστε να δίδεται η δυνατότητα έγκαιρης θεραπευτικής αντιμετώπισης και εφαρμογής προστατευτικών μέτρων. (52,53)

Σε αυτό το πρίσμα το 2010 οι ο Goldstein et al, εισήγαγαν τον όρο της «νεφρικής τροπονίνης Ι» με σκοπό να περιγράψουν την ανάγκη εύρεσης ενός δείκτη που θα ανιχνεύει έγκαιρα την «νεφρική ισχαιμία» πριν αυτή εγκατασταθεί και μετουσιωθεί σε νεφρική δυσλειτουργία, κατ'αναλογία της τροπονίνης Ι, του δείκτη ανίχνευσης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, ο οποίος ανιχνεύει τον κίνδυνο βλάβης του μυοκαρδίου πριν την δημιουργία εμφράκτου και την πρόκληση μη αναστρέψιμης βλάβης. Η διαφορά εντούτοις των 2 κλινικών οντοτήτων, της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και της νεφρικής έγκειται στην έλλειψη ορισμού για την νεφρική ισχαιμία, δεδομένου ότι η νεφρική βλάβη σε αντίθεση με την μυοκαρδιακή δεν έχει κλινική συμπτωματολογία (προκάρδιο άλγος κτλ). Είναι αξιόλογο να αναφερθεί ότι ο πόνος της μυοκαρδιακής ισχαιμίας «ορίζει» την ομάδα κινδύνου και κατευθύνει τους θεραπευτές στην περαιτέρω αξιολόγηση του ασθενή με την τροπονίνη Ι. Παρόλο που η δυνατότητα διερεύνησης και θεραπείας της μυοκαρδιακής ισχαιμίας αναβαθμίστηκε με την ενσωμάτωση της τροπονίνης Ι, επαναλαμβανόμενες μελέτες καταδεικνύουν την μειωμένη «επίδοση» του βιοδείκτη όταν αυτός μετράται σε ασθενείς με χαμηλό δημογραφικό ή κλινικό ρίσκο μυοκαρδιακής ισχαιμίας από στεφανιαία νόσο. Ομοίως και στην περίπτωση της νεφρικής βλάβης η αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής ΟΝΒ σε σχέση με αυτούς που δεν κινδυνεύουν είναι εξέχουσας σημασίας. Αυτή η διαστρωμάτωση του κινδύνου θα επιτρέψει πιο συνετή αξιολόγηση και χρήση των βιοδεικτών της ΟΝΒ με στόχο την κατεύθυνση των θεραπευτικών παρεμβάσεων και την αύξηση της διαγνωστικής αξίας των βιοδεικτών . (52,53)

Το 2014, ο Basu et al, εισηγείται και αξιολογεί για πρώτη φορά έναν δείκτη νεφρικής ισχαιμίας (RAI=renal angina index). Η όλη ιδέα βασίζεται στο να "οριστεί" η ομάδα κινδύνου, να εντοπιιστούν οι ασθενείς που πιθανά υφίστανται νεφρική ισχαιμία, κοινώς να «μεταφραστεί ο πόνος της μυοκαρδιακής ισχαιμίας». Ο Ricci, σχολιάζει ότι «ένας ασθενής με θετικό δείκτη νεφρικής ισχαιμίας, οφείλει να αντιμετωπιστεί από την οπτική γωνία των νεφρολόγων στο χρονικό διάστημα που αντιμετωπίζεται ένας ασθενής με μυοκαρδιακή ισχαιμία, πριν πραγματωθεί μη αναστρέψιμη βλάβη. Η εισαγωγή του δείκτη νεφρικής ισχαιμίας είχε σαν σκοπό να βοηθήσει να ξεπεραστεί «η σιωπή της επικείμενης νεφρικής βλάβης».(54)

Ο δείκτης νεφρικής ισχαιμίας, συναξιολογεί δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς ταυτόχρονα με αλλαγές στις τιμές της κρεατινίνης ή του ισοζυγίου των υγρών κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην μονάδα εντατικής θεραπείας. Η «συναρμολόγηση» του περιλαμβάνει ένα γινόμενο παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΟΝΒ και σημείων νεφρικής βλάβης (Εικόνα 4).

Η επιλογή των παραγόντων κινδύνου βασίστηκε σε δεδομένα επιδημιολογικών μελετών όπου φάνηκε ότι τα παιδιά που παραπέμπονται στην ΜΕΘΠ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΝΒ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (4,5-10%). Ομοίως τα παιδιά που έχουν υποστεί μεταμόσχευση μυελού των οστών διατρέχουν 3πλάσιο κίνδυνο (11-21%) ενώ αυτά που βρίσκονται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή υπό την επίδραση αγγειοσυσπαστικών έχουν 5πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΝΒ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. (55)

Ο έτερος παράγοντας του γινομένου του RAI, δηλαδή αξιολόγηση της νεφρικής βλάβης βασίζεται στις μεταβολές της κάθαρσης της κρεατινίνης του ορού ή στην ανάπτυξη του θετικού ισοζυγίου. Έχει φανεί σε μελέτες ότι η μεμονωμένη αξιολόγηση του κάθε παράγοντα προσφέρει υψηλή διαγνωστική αξία στον δείκτη για την πρόβλεψη της ΟΝΒ την 3^{η} μέρα από τον υπολογισμό του. Εντούτοις η διαγνωστική αξία του κορυφώνεται στην περίπτωση που επιλεχθεί η χειρότερη τιμή εκ των 2 σε κάθε περίπτωση. (55)

Σκοπός του RAI είναι η πρόβλεψη της σοβαρής οξείας νεφρικής βλάβης (στάδιο 2 και 3 κατά KDIGO) 3 ημέρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στην μονάδα. (32) Το χρονικό ορόσημο των 3 ημερών επιλέχθηκε καθώς θεωρείται το πιο συχνό μοτίβο ανάπτυξης ΟΝΒ, αλλά και ικανοποιητικό σαν χρονικό διάστημα ώστε η οξεία νεφρική βλάβη να θεωρείται μη αναστρέψιμη. (56)

Παράγοντες κινδύνου		**Σκορ**
Κριτήρια		
Παραπομπή στη μονάδα εντατικής θεραπείας		1
Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή αιμοποιητικών κυττάρων		3
Μηχανική υποστήριξη της αναπτνοής ή χρήση αγγειοσυσπαστικών ή και τα δύο		5
Νεφρική βλάβη		
SCr σε σχέση με την τιμή αναφοράς	**Ισοζύγιο υγρών (FO%)**	**Σκορ**
Ελάττωση ή χωρίς μεταβολή	<5%	1
>1x-1,49x	5-10%	2
1,5x – 1,99x	11-15%	4
>2 x	>15%	8

Ρίσκο x βλάβη

Σκορ: 1-40

Νεφρικη ισχαιμία (+) αν RAI>8

Εικόνα 4: Renal Angina Index (57)

Κατά την αξιολόγηση του δείκτη φάνηκε ότι η τιμή 8 μπορεί να αποτελέσει τη διχοτόμο που οριοθετεί την ύπαρξη ή μη νεφρικής ισχαιμίας. Η επιλογή της τιμής είναι αποτέλεσμα ανάλυσης της ευαισθησίας του δείκτη που έδειξε ότι το 8 αποτελεί την τιμή στην οποία ο δείκτης παρουσιάζει την βέλτιστη αρνητική προγνωστική αξία ταυτόχρονα με την καλύτερη επίδοση του δείκτη Youden's (55) (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Αξιολόγηση του Renal angina Index (55)

RAI	#	# Day 3 - AKI	Sens	Spec	PPV	NPV	J-statistic
≥ 1	144	28	1	0	0.19	n/c	0
≥ 2	109	28	1	0.30	0.26	1	0.30
≥ 3	100	26	0.93	0.36	0.26	0.95	0.29
≥ 4	88	24	0.86	0.45	0.27	0.93	0.31
≥ 5	69	22	0.79	0.59	0.32	0.92	0.38
≥ 6	56	21	0.75	0.69	0.38	0.92	0.45
≥ 8	51	21	0.75	0.74	0.41	0.92	0.49
≥ 10	36	14	0.5	0.81	0.39	0.87	0.31
≥ 12	31	14	0.5	0.85	0.45	0.88	0.35
≥ 20	22	9	0.32	0.89	0.41	0.84	0.21
≥ 24	9	6	0.21	0.97	0.67	0.84	0.19
≥ 40	3	2	0.07	0.99	0.67	0.82	0.06

Η λογική στον συνδυασμό παραγόντων κινδύνου και σημείων νεφρικής βλάβης για τον υπολογισμό του δείκτη υπαγορεύεται από το γεγονός ότι αν κάποιος ασθενής έχει μεγάλο κίνδυνο θα καταλήξει με μεγάλο σκορ και θετικό δείκτη ακόμα και αν τα κλινικοεργαστηριακά του είναι ακόμα φυσιολογικά αλλά και το αντίστροφο.

Πολλαπλές μελέτες καταδεικνύουν ότι τα παιδιά που δεν παρουσιάζουν θετικό δείκτη νεφρικής ισχαιμίας κατά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘΠ, έχουν πολύ μικρή πιθανότητα ανάπτυξης ΟΝΒ. Σε μελέτες αξιολόγησης του δείκτη νεφρικής ισχαιμίας φαίνεται ότι παρουσιάζει πολύ καλή αρνητική προγνωστική αξία της τάξης του 95%. (32)

Η προβλεπτική ικανότητα του δείκτη για την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης στην κατηγορία των βαρέως πασχόντων παιδιατρικών ασθενών έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες παρατήρησης, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. (56,58,59) Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η οποία περιέλαβε αρκετές μελέτες σε παδιατρικούς ασθενείς ανέδειξε υψηλή διαγνωστική αξία του δείκτη στην προβλεψη της σοβαρής ΟΝΒ (στάδιο 2 και 3 κατά KDIGO) 3 ημέρες μετά την εισαγωγή τους. Ταυτόχρονα ο δείκτης παρουσιάζει καλή προγνωστική αξία και για την ΟΝΒ οποιουδήποτε σταδίου όπως και για την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. (60) Η αξιολόγηση του συνδυαστικά με βιοδείκτες έφερε ποικίλα αποτελέσματα τα οποία οφείλονται και στον περιορισμένο αριθμό ερευνών που έχουν διενεργηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ο συνδυασμός του RAI με την NGAL παρουσιάζει υψηλή διαγνωστική αξία για την πρόγνωση σοβαρού βαθμού ΟΝΒ ενώ

αυξάνει την ειδικότητα και την θετική προγνωστική αξία του RAI, σε σχέση με την αξιολόγηση του δείκτη μεμονωμένα (39). Ο συνδυασμός της Cyst C με τον RAI φάνηκε να έχει εξίσου ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ η IL-8 και KIM-1 συνδιαστικά με τον δείκτη νεφρικής ισχαιμίας παρουσίασαν πολύ χαμηλή ευαισθησία.

Αξίζει να αναφερθεί ότι ο δείκτης νεφρικής ισχαιμίας παρουσιάζει στο μεγαλύτερο πλήθος των μελετών θετική συσχέτιση με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, την παρατεταμένη νοσηλεία και με την ανάγκη χρήσης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.(60)

Ο ρόλος του RAI στην πρόβλεψη του FO αποτελεί αντικείμενο εντατικής ερευνητικής προσπάθειας με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε αρκετές μελέτες στον ενήλικο αλλά και στον παιδιατρικό πληθυσμό. (58,59)

1.9 Θεραπεία βαρέως πασχόντων παιδιών με ΟΝΒ

Παρά την αυξημένη επίπτωση της ΟΝΒ στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς και την συνεχή ερευνητική δραστηριότητα, οι θεραπευτικές επιλογές περιορίζονται στο επίπεδο της συντηρητικής αντιμετώπισης. Στόχος της διαχείρισης των ασθενών που έχουν μπει στον κύκλο της ΟΝΒ είναι η διατήρηση του ισοζυγίου των υγρών και των ηλεκτρολυτών, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε κατάλληλα επίπεδα, η προστασία των νεφρών από νεφροτοξικούς παράγοντες και η διατροφική υποστήριξη.

1.9.1 Υποστηρικτική θεραπεία

Η υποστηρικτική θεραπεία περιλαμβάνει την βελτιστοποίηση της κατάστασης ενυδάτωσης και της αρτηριακής πίεσης, την αποφυγή στο μέτρο του δυνατού της χορήγησης νεφροτοξικών φαρμάκων και την διατροφική υποστήριξη. (61,62)

1.9.1.1 Ενυδάτωση

Η διατήρηση του ισοζυγίου των υγρών αποτελεί καθοριστικό βήμα στην θεραπευτική της ΟΝΒ. Βιβλιογραφικά η υποβολαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΝΒ,

νεότερες έρευνες όμως υποδεικνύουν ότι και η αλόγιστη χορήγηση υγρών μπορεί να έχει βλαπτικά αποτελέσματα καθώς πολυάριθμες μελέτες συσχετίζουν το θετικό ισοζύγιο υγρών με δυσμενή έκβαση των βαρέως πασχόντων παδιατρικών ασθενών με ΟΝΒ. (24) Η διαχείριση των ευβολαιμικών ασθενών θα πρέπει να στηρίζεται στην αναπλήρωση των άδηλων απωλειών, των υγρών που χάνονται μέσω της διούρησης και των εξωνεφρικών απωλειών. Στους υπερβολαιμικούς, αντίθετα, χρειάζεται περαιτέρω περιορισμός της χορήγησης υγρών και στις περιπτώσεις μη ανταπόκρισης αντιμετώπιση με χορήγηση διουρητικών.

Η χορήγηση των κατάλληλων υγρών αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της ορθής θεραπευτικής. Προτείνεται η χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλύμάτων έναντι των κολλοειδών διαλυμάτων. Η κυρίαρχη τάση είναι η αποφυγή διαλυμάτων πλούσια σε χλώριο (πχ 0,9% NaCl), λόγω της ανάπτυξης υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης και επιδείνωσης της ΟΝΒ και υποστηρίζεται πλέον η χρήση ισοροπημένων κρυσταλλοειδών (balanced crystalloids) ως ενδοφλέβια υγρά πρώτης επιλογής. (61,62)

Η χορήγηση διουρητικών δεν επιδεινώνει ούτε βελτιώνει την ΟΝΒ και ο μόνος λόγος χορήγησής τους είναι η ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών και η αποφυγή ή αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης του ασθενούς με υγρά και της ανάπτυξης θετικού ισοζυγίου.

1.9.1.2 Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης

Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης γίνεται με σκοπό να αποφεύγεται η υπόταση, χορηγώντας υγρά όταν αυτή οφείλεται σε υποβολαιμία ή νορεπινεφρίνη σε περίπτωση που η υποβολαιμία αποκλειστεί ή αντιμετωπιστεί και ο ασθενής δεν δύναται να διατηρήσει ικανοποιητικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Η υπέρταση είναι συνήθως αποτέλεσμα της υπερφόρτωσης υγρών, της κατακράτησης νατρίου και νερού ή και της διαταραχής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η αντιμετώπιση βασίζεται στην χορήγηση διουρητικών. (61–63)

1.9.1.3 Νεφροτοξικά φάρμακα

Η χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΟΝΒ στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς. Η χορήγηση

πρέπει να γίνεται με φειδώ και μόνο όταν κρίνεται απαραίτητο. Στα παιδιά με ΟΝΒ οφείλει να γίνεται αναπροσαρμογή της δόσης, ιδιαίτερα σε φάρμακα με γνωστή νεφροτοξική δράση (αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη, αμφοτερικίνη Β, ΜΣΑΦ, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη), με βάση το υπολογιζόμενο eGFR και να παρακολουθούνται τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Έχει φανεί ότι η καθημερινή αξιολόγηση της κρεατινίνης του ορού στους ασθενείς που λαμβάνουν 3 ή περισσότερα νεφροτοξικά φάρμακα ή αμινογλυκοσίδες για περισσότερες των 3 ημερών και λήψη κατάλληλων μέτρων μείωσε την επίπτωση της ΟΝΒ κατά 25-64%.(64) Ταυτόχρονα συνδυασμοί φαρμάκων μπορεί να αυξήσουν την νεφροτοξική δράση ορισμένων ουσιών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός βανκομυκίνης με πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, ο οποίος έχει φανεί να αυξάνει τον κίνδυνο της ΟΝΒ κατά 3,4 φορές σε σχέση με τον συνδυασμό βανκομυκίνης με κάποιο άλλο αντιψευδομοναδικό β λακταμικό αντιβιοτικό. (65) Για την διενέργεια εξετάσεων αξονικής, μαγνητικής τομογραφίας και αγγειογραφίας, όπου κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση σκιαγραφικών, γίνεται κατάλληλη προετοιμασία του ασθενούς με επαρκή ενυδάτωση.(63)

1.9.1.4 Διατροφή

Ο υποσιτισμός των βαρέως πασχόντων ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα. Έχει φανεί ότι η ΟΝΒ καθώς και η οξείδωση και η ουραιμία που παρουσιάζονται σε αυτήν οδηγούν σε αλλαγή του μεταβολικού προφίλ των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων με αποτέλεσμα τον καταβολισμό τους. Οι ασθενείς που δεν διατρέφονται σωστά είναι πιθανό να παρουσιάσουν αυξημένα επίπεδα ουρίας, νιτρωδών και αζώτου και να επιδεινώσουν την ήδη βεβαρυμένη κατάστασή τους. Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT, renal replacement therapy) στην οποία υποβάλλεται ένας ικανός αριθμός παιδιών που υφίστανται ΟΝΒ επιδεινώνει ακόμα περισσότερο την απώλεια θρεπτικών συστατικών μέσω της αιμοδιήθησης. Η κατάσταση αυτή επηρεάζει περισσότερο τα μικρότερης ηλικίας παιδιά. Η παροχή επαρκής θερμιδικής κάλυψης κρίνεται απαραίτητη για την ανάρρωση των οργάνων. (66) Σε μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε ΜΕΘΠ φάνηκε ότι η αναβάθμιση της διατροφής μείωσε τα ποσοστά των λοιμώξεων και την θνησιμότητα.(67,68). Δεν υπάρχουν ξεκάθαρες και εγκεκριμένες οδηγίες για την σίτιση των παιδιατρικών ασθενών με ΟΝΒ στην ΜΕΘΠ. Η διατροφή οφείλει να είναι εξατομικευμένη στις ανάγκες του ασθενή και υπό συνεχή αξιολόγηση και αναπροσαρμογή όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο. Η προσπάθεια έγκειται στην όσο το δυνατόν ταχύτερη έναρξη εντερικής διατροφής (ιδανικά τις πρώτες 24 με 48 ώρες από την εισαγωγή

στην ΜΕΘΠ) η οποία προτιμάται έναντι της παρεντερικής καθώς διατηρεί την λειτουργικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Η παρεντερική διατροφή εφόσον δεν είναι εφικτή η εντερική σίτιση δύναται να ξεκινήσει από την πρώτη εβδομάδα της νοσηλείας, με χορηγούμενες φόρμουλες προσαρμοσμένες στις πιθανές ηλεκτρολυτικές διαταραχές του ασθενούς (υπερκαλιαιμία-υπερφωσφαταιμια). (66). Αναφορικά με την ενεργειακή προσφορά, η συνολική κατανάλωση θερμίδων συνίσταται να είναι 20-30% πάνω από τις υπολογιζόμενες ενεργειακές ανάγκες του κάθε ασθενούς και να στοιχειοθετείται ποσοστιαία από 20-25% υδατάνθρακες, 30-40% λίπη και τα λοιπά 30-50% από πρωτεϊνες. Η απαιτούμενη ημερήσια ποσότητα πρωτεϊνών υπολογίζεται στα 2-3 g/kg/d με προσαρμογή ανάλογα με την ηλικία καθώς τα μικρά παιδιά και τα νεογνά έχουν μεγαλύτερες ανάγκες σε σχέση με τα μεγαλύτερα παιδιά. Στα παιδιά που μπαίνουν στην διαδικασία της νεφρικής υποκατάστσης προτείνεται αναπροσαρμογής της χορηγούμενης ποσότητας πρωτεϊνών κατά 20-30%.(69) Ιδιαίτερη βαρύτητα στον γλυκαιμικό έλεγχο με διατήρηση της γλυκόζης σε επίπεδα <150mg/dl, καθώς η υπεργλυκαιμία θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας ΟΝΒ . (61–63)

1.9.1.5 Φαρμακολογικοί παράγοντες

Σε ερευνητικό επίπεδο, η μελέτη αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών και αντιαποπτωτικών παραγόντων στη θεραπεία της ΟΝΒ δεν παρουσιάζουν αξιόλογα αποτελέσματα προς το παρόν. Επιπλέον έχουν δοκιμαστεί σε διάφορες μελέτες διουρητικά, η χορήγηση φενολδοπάμης και η χρήση N-ακετυλοκυστεϊνης (NAC) για την πρόληψη της ΟΝΒ από σκιαγραφικά με αντικρουόμενα, όμως, αποτελέσματα. (61,62)

1.9.2 Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

Η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (RRT, Renal Replacement Therapy) αποτελεί μοναδική λύση στην περίπτωση που τα συντηρητικά μέτρα δεν επαρκούν για την διαχείρηση του ασθενούς. Οι ενδείξεις έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης είναι η ανάπτυξη σοβαρού βαθμού θετικού ισοζυγίου υγρών (πνευμονικό οίδημα, υπέρταση), η υπερκαλιαιμία, η μεταβολική οξέωση και η ουραιμία (με συγκεκριμένες ενδείξεις για κάθε παράμετρο). (Πίνακας 9) Ο χρόνος έναρξης της εξωνεφρικής κάθαρσης, πρώιμα ή καθυστερημένα, αποτελεί αντικείμενο έντονου προβληματισμού με τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ενήλικο κυρίως πληθυσμό να δίδουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μία μικρή αναδρομική μελέτη σε καρδιοχειρουργικούς παιδιατρικούς ασθενείς έδειξε μάλλον υπεροχή

της έγκαιρης έναρξης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης στους ασθενείς, αλλά ήταν πολύ μικρή για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.(70)

Πίνακας 9: Ενδείξεις Θεραπείας Νεφρικής Υποκατάστασης (RRT) στα παιδιά (71,72)

Ενδείξεις Θεραπείας Νεφρικής Υποκατάστασης (RRT) στα παιδιά	
Κλινικές ενδείξεις	**Εργαστηριακές ενδείξεις**
Αποβολή ενδογενών-εξωγενών τοξινών	Σοβαρή μεταβολική οξέωση
Υπεραμμωνιναιμία Ενδογενή μεταβολικά νοσηματα	Σοβαρή υπερνατριαιμία
Σοβαρή συμπτωματική ουραιμία (περικαρδίτιδα, εγκεφαλοπάθεια, μυοπάθεια, νευροπάθεια)	Απειλητική για τη ζωή υπερκαλιαιμία
Υπερφόρτωση υγρών (FO)>15%	Ολιγουρία (< 1ml/kg/h) Ανουρία (< 0.50ml/ kg/h)
Κακοήθη υπερθερμία	
Δηλητηριάσεις/Απόπειρες	

ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, FO: Fluid Overload

Η RRT περιλαμβάνει τις μεθόδους της αιμοδιάλυσης (HD, Hemodialysis), της Συνεχούς υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy), της SLED (Sustained, Low-Deficiency Dialysis) και της περιτοναϊκής κάθαρσης (PD, peritoneal dialysis). Όλες οι μέθοδοι RRT περιλαμβάνουν την μεταφορά του διαλύτη (νερού) και ουσιών διαμέσου μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης. Οι «αρχές» στις οποίες βασίζεται η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είναι η υπερδιήθηση (ultrafiltration), η διάχυση (diffusion), η συμμεταφορά (convection) και η προσρρόφηση (adsorption). Αναλυτικά έχουμε:

- Υπερδιήθηση: είναι η μεταφορά του διαλύτη εκατέρωθεν ημιδιαπερατής μεμβράνης λόγω διαφοράς πίεσης (υδροστατικής, ογκωτικής, οσμωτικής).
- Διάχυση: είναι η μεταφορά διαλύτη και ουσιών διαμέσου μια ημιδιαπερατής μεμβράνης κατευθυνόμενη από την διαφορά συγκεντρώσεων των ουσιών εκατέρωθεν της μεμβράνης. Συνήθως αφορά ουσίες μικρούς μοριακού βάρους όπως η ουρία και η κρεατινίνη.
- Συμμεταφορά: είναι η μεταφορά διαλύτη και διαλυτών ουσιών που μεταφέρονται εκατέρωθεν ημιδιαπερατής μεμβράνης λόγω της ροής του διαλύτη στη διαφορά πιέσεων εκατέρωθεν της μεμβράνης.

- Προσρρόφηση: είναι η προσκόλληση ουσιών στην μεμβράνη με αποτέλεσμα την απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία.

Η HD βασίζεται στην διάχυση, η CRRT στις αρχές της διάχυσης, της υπερδιήθησης και της συμμεταφοράς μεμονωμένα ή συνδυαστικά, η SLED αποτελεί ενδιάμεση μέθοδο μεταξύ CRRT και HD περιλαμβάνοντας όλες τις αρχές μεταφοράς μεμονωμένα ή συνδυαστικά και η PD στηρίζεται στις αρχές της διάχυσης και της υπερδιήθησης. Αξίζει να αναφερθεί ότι η προσρρόφηση αφορά όλες τις μεθόδους και εξαρτάται από το είδος της μεμβράνης.

Η επιλογή της μεθόδου νεφρικής υποκατάστασης γίνεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή ανάλογα με τις ανάγκες του. (61,62)

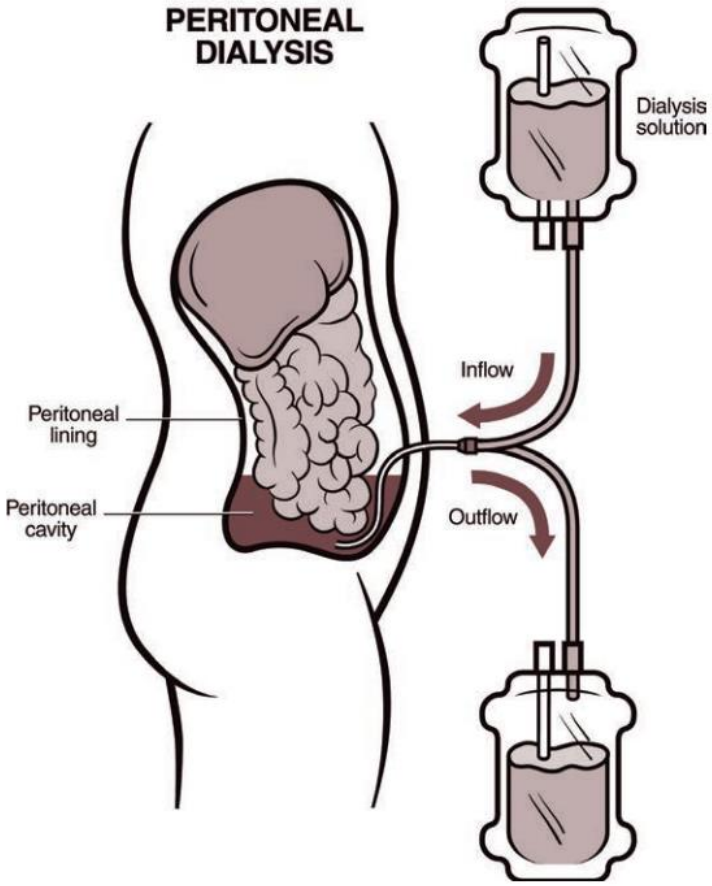
1.9.2.1 Περιτοναϊκή διάλυση (PD)

Η μέθοδος αυτή αποτελεί ίσως την απλούστερη από τις διαθέσιμες παρεμβάσεις υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός σωλήνα στην περιτοναϊκή κοιλότητα και την έγχυση ενός διαλύματος (διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης) σε αυτήν με σκοπό την αποβολή των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού από τα τριχοειδή που αιματώνουν το περιτόναιο και με την φυσική παρεμβολή της περιτοναϊκής μεμβράνης που λειτουργεί σαν φίλτρο. Το διάλυμα της περιτοναϊκής κάθαρσης έπειτα αποβάλλεται μέσω του σωλήνα για να αντικατασταθεί με φρέσκο. Προσφέρει αργή και σταδιακή αποβολή νερού και διαλυτών ουσιών εκμεταλλευόμενη τις αρχές της διάχυσης και της υπερδιήθησης. (Εικόνα 5)

Η περιτοναϊκή κάθαρση δύναται να εφαρμοσθεί σε παδιά μικρής ηλικίας, σε νεογνά ακόμα και σε αυτά με βάρος γέννησης μικρότερο του ενός χιλιόγραμμου. Είναι δόκιμη μέθοδος για αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, όπως πολλές φορές είναι τα παιδιά των ΜΕΘΠ ή για ασθενείς που βρίσκονται υπό αγγειοσυσπαστικά. Δεν απαιτεί φλεβική πρόσβαση γεγονός που την καθιστά ελκυστική ιδιαίτερα για μικρές ηλικές και τα νεογνά, ενώ προστατεύεται το φλεβικό δίκτυο των παιδιών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και ανάγκης για χρόνιας αιμοκάθαρση. Τέλος αποτελεί φυσιολογική μέθοδο που απαιτεί ελάχιστη παρέμβαση συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους και μπορεί να εφαρμοστεί ακόμα και σε οικονομικά όχι τόσο εύπορες χώρες.

Αντενδείκνυται σε παιδιά μετά από χειρουργική παρέμβαση στην κοιλιακή χώρα, με ενδοκοιλιακή κακοήθεια, με ΟΝΒ εξαιτίας ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου και λόγω νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Επίσης δεν θεωρείται αποτελεσματική σε περιπτώσεις όπως η υπεραμμωναιμία και τα ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού όπου απαραίτητη είναι η αποβολή από την κυκλοφορία ουσιών μικρού μοριακού βάρους. Τέλος δεν αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο στις περιπτώσεις που απαιτείται άμεση αποβολή μεγάλης ποσότητας υγρών όπως στην ανάπτυξη θετικού ισοζυγίου υγρών και στο πνευμονικό οίδημα.

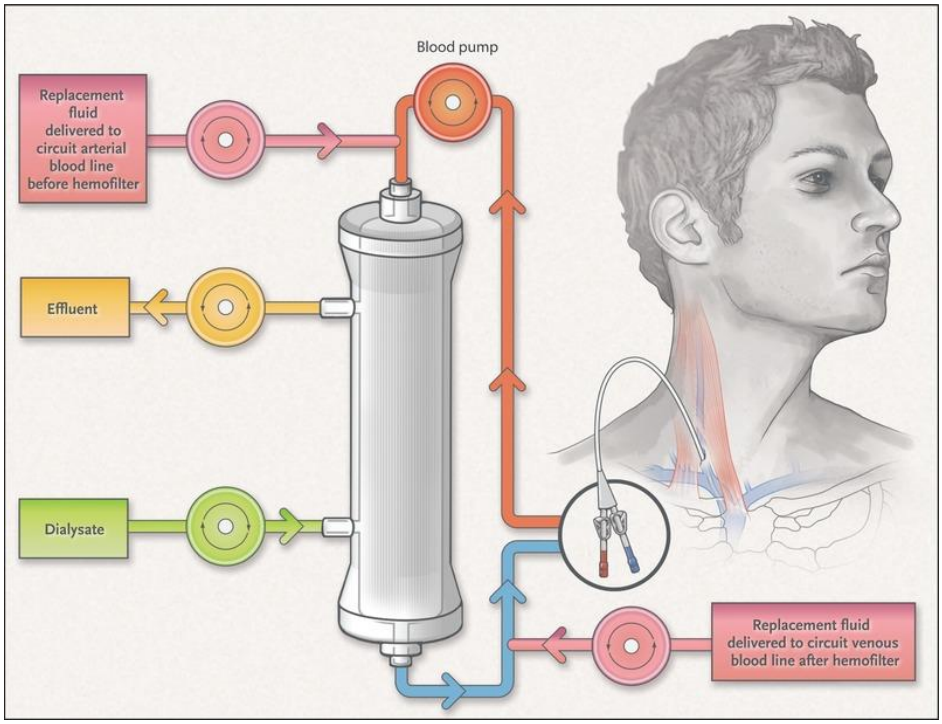
Οι περιορισμοί αυτοί έχουν οδηγήσει στην χρήση άλλων μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας όπως η IHD, η CRRT και η SLED. (73,74)



Εικόνα 5. Περιτοναϊκή διάλυση (75)

1.9.2.2 Αιμοδιάλυση (IHD, Intermittent hemodialysis)

Είναι μία μέθοδος υποστήριξης της νεφρικής λειτουργίας η οποία απαιτεί φλεβική πρόσβαση. Περιλαμβάνει ένα σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας που οδηγεί το αίμα σε ένα μηχάνημα ώστε να αποβληθούν οι περίσσιες ουσίες και το νερό και έπειτα το επιστρέφει πίσω στην κυκλοφορία. Αξιοποιεί όλες τις αρχές της ανταλλαγής ουσιών (υπερδιήθηση, διάχυση, συμμεταφορά, προσρόφηση). (Εικόνα 6) Το μηχάνημα της αιμοκάθαρσης, το κύκλωμα, η ταχύτητα ροής του αίματος, η σύσταση του διαλύτη, η ταχύτητα ροής του διαλύτη, η διάρκεια της θεραπείας όπως και η συχνότητα είναι παράμετροι που καθορίζονται εξατομικευμένα ανάλογα με τους στόχους της εκάστοτε θεραπείας και τις ανάγκες του ασθενούς. Αυξάνοντας την ταχύτητα ροής του αίματος, αυξάνεται η κάθαρση του νερού και των ουσιών. Η αιμοδιάλυση αποτελεί την ταχύτερη μέθοδο απομάκρυνσης ουσιών μικρού μοριακού βάρους από την κυκλοφορία του αίματος, επομένως προτιμάται σε περιπτώσεις όπως ενδογενής βλάβες του μεταβολισμού, δηλητηριάσεις, στο συνδρομο λύσης όγκων, όπου απαιτείται άμεση αποβολή των τοξικών ουσιών από τον οργανισμό. Λόγω της μεγάλης ταχύτητας ροής τους αίματος η χρήση της αντενδείκνυται σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Η χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας δεν είναι πάντοτε απαραίτητη, κρίνεται κυρίως από την διάρκεια της συνεδρίας και αποφεύγεται σε συνεδρίες μικρής χρονικής διάρκειας.



Εικόνα 6. Κύκλωμα αιμοδιήθησης (76)

1.9.2.3 Συνεχής θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (CRRT, continuous renal replacement therapy)

Η μέθοδος αυτή μοιράζεται πολλά κοινά χαρακτηριστικά με την αιμοδιάλυση, με την διαφορά ότι οι χαμηλές ροές που χρησιμοποιούνται στην CRRT, επιτρέπουν την αργή απομάκρυνση νερού και ουσιών από την κυκλοφορία. Προστατεύει από απότομες αλλαγές του όγκου των υγρών και ηλεκτρολυτών γεγονός που καθιστά την μέθοδο αυτή ιδανική για την αντιμετώπιση των αιμοδυναμικά ασταθών ασθενών. Τα μηχανήματα της CRRT περιλαμβάνουν κυκλώματα που αφορούν παδιά μεγαλύτερης ηλικίας (ΒΣ>20kg), γεγονός που λειτουργεί ανασταλτικά στην εφαρμογή της μεθόδου σε νεογνά και μικρά παιδιά. Η εισαγωγή νέων μηχανημάτων (CARPEDIEM, NIDUS, Aquadex) εξαπλώνει την εφαρμογή της μεθόδου και στην νεογνική ηλικία. Στη μέθοδο αυτή απαραίτητη είναι η χορήγηση αντιπηκτικών για την αποφυγή δημιουργίας θρόμβων στο κύκλωμα, με προτεινόμενη αντιπηκτική θεραπεία τα κιτρικά έναντι της ηπαρίνης καθώς έχει φανεί σε μελέτες ότι προσφέρει αυξημένη βιωσιμότητα στο κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας. (77)

1.9.2.4 Sustained low-efficiency dialysis (SLED)

Η SLED αποτελεί υβριδική μέθοδο που συνδυάζει τα οφέλη της IHD και CRRT. Χρησιμοποιεί χαμηλότερες ροές από την HD και μπορεί να εφαρμοσθεί σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς ή σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγγειοσυσπαστικά με ασφάλεια. Είναι πιο εύκολη στην εφαρμογή της από την CRRT, πιο οικονομική και μπορεί να εφαρμοσθεί και σε πλαίσιο εκτός μονάδας εντατικής θεραπείας. Η διάρκεια της συνεδρίας είναι συνήθως μεταξύ 4-12 ωρών σε αντίθεση με την CRRT που έχει 24ωρη διάρκεια. Αποτελεί δελεαστική εναλλακτικής της CRRT εντούτοις οι μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες. (62)

Δεν υπάρχει ενδεικνυόμενη μέθοδος για την θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στους μικρούς ασθενείς αλλά είναι στην ευχέρεια των θεράποντων να αξιολογήσουν την καταλληλότερη μέθοδο εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή. (62)

1.10 Πρόγνωση βαρέως πασχόντων παιδιών με ΟΝΒ

Η οξεία διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να είναι καθοριστικής σημασίας για την πορεία του ασθενούς ενδονοσοκομειακά αλλά και για την μακροπρόθεσμη εξέλιξή του. Στη μελέτη AWARE φάνηκε ότι οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΟΝΒ (στάδιο 2 και 3 κατά KDIGO), παρουσίασαν 77% μεγαλύτερες πιθανότητες θνησιμότητας σε χρονικό διάστημα 28 ημέρών από την οξεία προσβολή σε σχέση με τα παιδιά που δεν εκδήλωσαν ΟΝΒ. (14) Ομοίως σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στον Καναδά με βαρέως πάσχοντα παιδιά φάνηκε ότι οι ασθενείς που υπέστησαν ΟΝΒ είχαν 5πλάσια πιθανότητα θανάτου σε 1 χρόνο από το συμβάν σε σχέση με τους ασθενείς που δεν επηρεάστηκε η νεφρική λειτουργία τους. (78) Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη που αξιολόγησε την πορεία παιδιατρικών ασθενών με ΟΝΒ 5-7 χρόνια μετά την έξοδο από το νοσοκομείο και κατέδειξε 3πλάσια θνησιμότητα στα παιδιά που υπέστησαν επεισόδιο ΟΝΒ.(79) Η θνησιμότητα φάνηκε να είναι σε απόλυτη συσχέτιση με την βαρύτητα της ΟΝΒ και να παρουσιάζει αυξημένα ποσοστά στους ασθενείς με σοβαρή ΟΝΒ. (80)

Οι ασθενείς που υπέστησαν ΟΝΒ στην ΜΕΘΠ φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερη ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και να χρειάζονται μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα νοσηλείας εντός και εκτός της ΜΕΘΠ. Στην μελέτη AWARE παρατηρήθηκε σταδιακή αύξηση της χρήσης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής στα παιδιά με ΟΝΒ η οποία βρισκόταν σε απόλυτη συσχέτιση με τη σοβαρότητα της ΟΝΒ. Τα παιδιά με ΟΝΒ σταδίου 1, 2 και 3 (KDIGO) χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής κατά 38,2%, 40,5% και 50,2% αντίστοιχα στο χρόνο νοσηλείας τους, με το αντίστοιχο ποσοστό στα παιδιά ελεύθερα νεφρικής βλάβης να κυμαίνεται στο 29,5% .(81) Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι τα παιδιά με ΟΝΒ νοσηλεύονται για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Συγκεκριμένα η διάρκεια νοσηλείας παρουσίασε θετική συσχέτιση με την ΟΝΒ οποιουδήποτε σταδίου (αύξηση νοσηλείας κατά 1,33-1,51 μέρες) και ιδιαίτερα με την ΟΝΒ σοβαρού βαθμού (αύξηση νοσηλείας κατά 2,77-3 ημέρες), ακόμα και μετά από προσαρμογή 16 συμμεταβλητών.(14)

Η έννοια της νεφρικής ανάρρωσης (renal recovery), αποτελεί μία παράμετρο που ξεκίνησε να μελετάται την τελευταία δεκαετία και φαίνεται να διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην μακροπρόθεσμη πορεία των παιδιών με ΟΝΒ. Έχει περιγραφεί με πολλαπλούς ορισμούς, ως τιμή κρεατινίνης μετά την ΟΝΒ < 2mg/dl, ως SCr< 1.15, 1.25 ή 1,5 από την τιμή αναφοράς της κρεατινίνης (baseline SCr), ως SCr < SCr baseline + 0.3mg/dl, διακοπή θεραπείας νεφρικής

υποκατάστασης ή αν δεν εκπληρώνει πλέον κριτήρια ΟΝΒ. Η ετερογένεια στον ορισμό της οδηγεί σε ποικιλία αποτελεσμάτων τα οποία συγκλίνουν στην αντιστρόφως ανάλογη σχέση της νεφρικής ανάρρωσης με το στάδιο της ΟΝΒ τόσο στον ενήλικο όσο και στον παιδιατρικό πληθυσμό. Την διαπίστωση αυτή επιβεβαιώνει σε μελέτη του ο Hollander et al εξετάζοντας 88 παιδιά που υπέστησαν ΟΝΒ μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης καρδιάς, με το 67% να παρουσιάζει νεφρική ανάρρωση (SCr<1.5 x SCr baseline 3 μήνες μετά την ΟΝΒ). Η πιθανότητα νεφρικής ανάρρωσης συσχετίστηκε με το στάδιο ΟΝΒ (στάδιο 1 ανάρρωση 78% ενώ στάδιο 2 και 3 ανάρρωση 50%), ενώ η απουσία της σχετίστηκε με την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). (82)

Πολύ μεγάλη πρόκληση αποτελεί η μακροπρόθεσμη πορεία και εξέλιξη των παιδιών αυτών, δεδομένου ότι δεν υπάρχει σαφές πλαίσιο παρακολούθησης αυτών των ασθενών. Ο περιορισμένος αριθμός μελετών που έχει διεξαχθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό αναδεικνύει ότι τα παιδιά αυτά βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης, πρωτεΐνουρίας και χρόνιας νεφρικής νόσου. Η Menon et al εξέτασε 100 παιδιά με ΟΝΒ από νεφροτοξικά φάρμακα και διαπίστωσε υψηλά ποσοστά πρωτεϊνουρίας (68.5%), υπέρτασης (37,6%) και ΧΝΝ με eGFR<90/ml/min/1.73m2 (23.4%) σε σύγκριση με δείγμα μαρτύρων που εκτέθηκαν σε νεφροτοξικά φάρμακα αλλά δεν ανέπτυξαν ΟΝΒ. (83) Ο Hessey et al υποδεικνύει την ελλιπή παρακολούθηση των ασθενών αυτών, δεδομένου ότι λιγότερο από το 25% φαίνεται να επισκέφθηκαν ειδικό παιδονεφρολόγο μέσα στην 5ετία που ακολούθησε το οξύ συμβάν. (80)

Στο 22^{ο} συνέδριο της Acute Disease Quality Initiative (ADQI), διατυπώθηκαν κάποιες συστάσεις για την ΟΝΒ στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η άμεση παρακολούθηση των ασθενών με επεισόδιο ΟΝΒ συστήνεται να παραμείνει όπως διατυπώθηκε στα κριτήρια KDIGO (11) δηλαδή προτείνεται επίσκεψη σε ειδικό παιδονεφρολόγο για έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας στους 3 μήνες από το οξύ συμβάν. Στον έλεγχο προτείνεται η αξιολόγηση δεικτών νεφρικής λειτουργίας, των ούρων και της αρτηριακής πίεσης ενώ σε κάποιες περιπτώσεις συστήνεται και ο υπερηχογραφικός έλεγχος των νεφρών. Μακροχρονίως η συχνότητα της παρακολούθησης είναι εξατομικευμένη και στηρίζεται κυρίως στην παρουσία ΧΝΝ ή στον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ. (84)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της αξίας του δείκτη νεφρικής ισχαιμίας (RAI) ως προς την προγνωστική του ικανότητα στην ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης και θετικού ισοζυγίου υγρών στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘΠ.

Επιμέρους στόχοι της μελέτης είναι:

- Να εκτιμήσει την προγνωστική ικανότητα του RAI συγκριτικά με συνήθεις δείκτες παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας στην ΜΕΘΠ
- Να συσχετίσει το δείκτη RAI με προδιαθεσικούς δείκτες ανάπτυξης ΟΝΒ, κλινικούς δείκτες, δείκτες βαρύτητας νόσου και έκβασης

3.ΜΕΘΟΛΟΓΙΑ

Υλικό

Πρόκειται για μονοκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης ασθενών που εισήχθησαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) παίδων του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) κατά το χρονικό διάστημα 2018-2022.

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν όλα τα παιδιά ηλικίας 1 μηνός με 18 ετών που εισήχθησαν το προαναφερθέν χρονικό διάστημα στην μονάδα εντατικής θεραπείας, με διάρκεια νοσηλείας μεγαλύτερη των 72 ωρών. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη αποτέλεσαν η διάρκεια νοσηλείας μικρότερης των 72 ωρών, τα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 5, η μεταμόσχευση νεφρού 90 μέρες προ της εισαγωγής στη ΜΕΘΠ και ελιππή δεδομένα για τον υπολογισμό του δείκτη RAI.

Στοιχεία της μελέτης

Έγινε ανασκόπηση των ηλεκτρονικών φακέλων των ασθενών και καταγράφηκαν:

1) Δημογραφικά χαρακτηριστικά: φύλο, ηλικία, ύψος, βάρος, επιφάνεια σώματος, δείκτης μάζας σώματος, προηγούμενη νεφρική νόσος, συνοσυρροτητα
2) Κλινικά στοιχεία: αίτια εισαγωγής στην ΜΕΘΠ, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγούς οργάνου, χρήση αγγειοσυσπαστικών, χρήση αντιυπερτασικών, κατάσταση ενυδάτωσης (υποβολαιμία, υπερβολαιμία, ευβολαιμία, shock)
3) Δείκτες βαρύτητας νόσου: PIM-3
4) Χρήση μηχανικού αερισμού (ΜΑ) : ναι/όχι, χρονική διάρκεια (ΜΑ), υπολογισμός PaO2/FiO2 ratio (mmHg)
5) Εργαστηριακά ευρήματα: sCr, urea, Na, K, Cl, HCO3, AG= Na- (Cl + HCO3), lac, PH, PaO2, PaCO2, FiO2, BE, CRP
6) Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ): για τη διάγνωση χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια KDIGO, τα οποία λαμβάνουν υπόψη μεταβολές στην κρεατινίνη του ορού ή την διούρηση για την σταδιοποίηση της ΟΝΒ. Σοβαρή ΟΝΒ θεωρείται αυτή που πληροί το στάδιο 2 ή 3. Η σταδιοποίηση γίνεται με βάση την υψηλότερη τιμή κρεατινίνης του ορού ή την ανάγκη για περιτοναϊκή ή εξωνεφρική κάθαρση.
7) Χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων (ναι/όχι), ημέρες, < ή > 3 νεφροτοξικά φάρμακα (συγχορήγηση), χορήγηση σκιαγραφικών.

8) Θεραπευτικές παρεμβάσεις: CRRT (ημέρες), PD (ημέρες), χορήγηση διουρητικών (ημέρες, συστηματικά, στάγδην έγχυση, συνδυασμός).

9) Δείκτες έκβασης: πολυοργανική ανεπάρκεια (2 ή περισσότερα όργανα ή συστήματα), θνητότητα, ανάγκη για CRRT ή PD μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, κρεατινίνη εξόδου (KDIGO), διάρκεια μηχανικού αερισμού, διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ, διάρκεια ενδονοσοκομειακής νοσηλείας συνολικά.

10) Υπολογισμός του ισοζυγίου υγρών: για τον υπολογισμό χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα προσλαμβανομένων και αποβαλλομένων υγρών όλων των ειδών (διατροφή, ενδοφλέβια υγρά, μεταγγίσεις, παροχετεύσεις). Ο υπολογισμός έγινε με βάση τον τύπο:

- Daily FO% = ((cumulative daily fluid intake from all sources (L)- cumulative daily output from all sources)/weight at PICU admission) x 100
- Total FO% = ((total fluid in – total fluid out)/kg at admission in PICU) x 100 ($3^{η}$ ημέρα)

11) Υπολογισμός του δείκτη νεφρικής ισχαιμίας (RAI= renal angina index) =
risk factors x injury strata (Εικόνα 4).

Παράγοντες κινδύνου		**Σκορ**
Κριτήρια		
Παραπομπή στη μονάδα εντατικής θεραπείας		1
Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή αιμοποιητικών κυττάρων		3
Μηχανική υποστήριξη της αναπτνοής ή χρήση αγγειοσυσπαστικών ή και τα δύο		5
Νεφρική βλάβη		
SCr σε σχέση με την τιμή αναφοράς	**Ισοζύγιο υγρών (FO%)**	**Σκορ**
Ελάττωση ή χωρίς μεταβολή	<5%	1
>1x-1,49x	5-10%	2
1,5x – 1,99x	11-15%	4
>2 x	>15%	8

Ρίσκο x βλάβη

Σκορ: 1-40

Νεφρικη ισχαιμία (+) αν RAI>8

Εικόνα 4. Renal Angina Index (56)

- Οι μετρήσεις των παραμέτρων πραγματοποιήθηκαν κατά την εισαγωγή και στις 12, 24, 48, 72 και 96 ώρες νοσηλείας.
- Ως Day 0 ορίστηκε το χρονικο διάστημα των 0-24 ωρών νοσηλείας και Day 3 το αντίστοιχο χρονικό διάστημα των 72-96 ωρών νοσηλείας.
- Απαραίτητη κρίθηκε η γνώση των παραμέτρων του RAI για τον υπολογισμό του.

[68]

- Η τιμή 8 έχει φανεί σε μελέτες ότι αποτελεί τιμή ορόσημο με την καλύτερη αρνητική προγνωστική αξία και μέγιστη τιμή Yuden's index. Άρα αν RAI>8 είναι ενδεικτικό νεφρικής ισχαιμίας ((ANG(+)), ενώ αν RAI<8 η νεφρική ισχαιμία αποκλείεται ((ANG(-)).
- Για τον υπολογισμό της αναλογικής αύξησης της κρεατινίνης χρησιμοποιήθηκε η κρεατινίνη αναφοράς, "baseline creatinine", η οποία υπολογίστηκε με βάση την αναθεωρημένη μορφή της εξίσωσης Schwartz.

  Revised Schwartz formula: eGFR = 0,413 x L (cm) / sCr

  όπου L= ύψος ασθενούς μετρούμενο σε cm)

Πρωτογενή αποτελέσματα αποτέλεσαν η συσχέτιση του RAI (+) υπολογιζομένου στην εισαγωγή στη ΜΕΘΠ με την ανάπτυξη ΟΝΒ όλων των σταδίων και σοβαρού βαθμού (στάδιο 2 και 3 KDIGO) αλλά και θετικού ισοζυγίου υγρών (FO) 3 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ.

Δευτερογενή αποτελέσματα αποτέλεσαν η ανάδειξη υπεροχής ή όχι του RAI έναντι των παραδοσιακών δεικτών στην πρόβλεψη ΟΝΒ (KDIGO, sCr), καθώς και η συσχέτιση του δείκτη νεφρικής ισχαιμίας με προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης ΟΝΒ, κλινικούς δείκτες, δείκτες βαρύτητας νόσου και δείκτες έκβασης.

Στατιστική μεθοδολογία

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS 29. Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή περιγράφονται με τη μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (mean ± Standard Deviation). Οι απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιούνται για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες t-test και ANOVA (παραμετρικές) σε κανονική κατανομή και Mann-Whitney Kruskal-Wallis σε μη κανονική κατανομή. Για την ανεύρεση ανεξάρτητων παραγόντων συσχέτισης έγινε παλίνδρομη ανάλυση (logistic and linear regression analysis, respectively). Η προγνωστική αξία του δείκτη αξιολογήθηκε με ROC Analysis. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha<0.05$, οπότε στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε οποιοδήποτε συσχέτιση με $p<0.005$.

Ηθική και Δεοντολογία της έρευνας

Για την απόκτηση έγκρισης από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου και την εκπόνηση της εργασίας πραγματοποιήθηκαν τα κάτωθι:

- Κατάθεση αίτησης προς το επιστημονικό συμβούλιο της συνοδευόμενη από το πρωτόκολλο της μελέτης στην αρμόδια υπηρεσία (Αρ. πρωτοκόλλου:14385 ΕΙ 2022)
- Κατάθεση αίτησης στην διευθύντρια της ΜΕΘΠ, κα Σταυρούλα Ηλία, για την παραχώρηση άδειας πρόσβασης σε δεδομένα ασθενών της κλινικής. Η αίτηση έγινε δεκτή εγγράφως.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης τα δεδομένα καταγράφηκαν ανώνυμα, χωρίς να περιέχουν ταυτοποιήσιμες πληροφορίες. Η αναδρομική φύση της μελέτης δεν απαιτούσε έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς.

Η μελέτη έλαβε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο και Διοικητικό Συμβούλιο ΠαΓΝΗ με αριθμό πρωτοκόλου: 14385/16-09-2022

Εξασφαλίστηκε η ανωνυμία και η εμπιστευτικότητα του υπό μελέτη δείγματος των παιδιατρικών ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, για τη διατήρηση της ανωνυμίας των ασθενών, δόθηκε στον κάθε ασθενή ένας κωδικός αριθμός, που συνόδευε τις κλίμακες αξιολόγησης και τις κλινικές πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν. Τα στοιχεία των παιδιατρικών ασθενών δεν αναφέρθηκαν σε κανένα στάδιο της έρευνας ή της διάχυσης των πληροφοριών της και ούτε πρόκειται να δημοσιοποιηθούν, ενώ δεν θα υπάρξει κανένα στοιχείο πιθανής ταυτοποίησης. Για τη συγκεκριμένη μελέτη δεν απαιτείται συναίνεση του ασθενή, λόγω της αναδρομικής της φύσης. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν και καταγράφησαν σε φύλλο εργασίας excel.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ασθενείς

Από το σύνολο των 923 παιδιατρικών ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ Παίδων ΠαΓΝΗ σε επείγουσα βάση στο μελετούμενο χρονικό διάστημα, 200 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη. Η αδρή θνητότητα εκτιμήθηκε στο 8% (n=16). Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν και σε σχέση με την έκβαση φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.

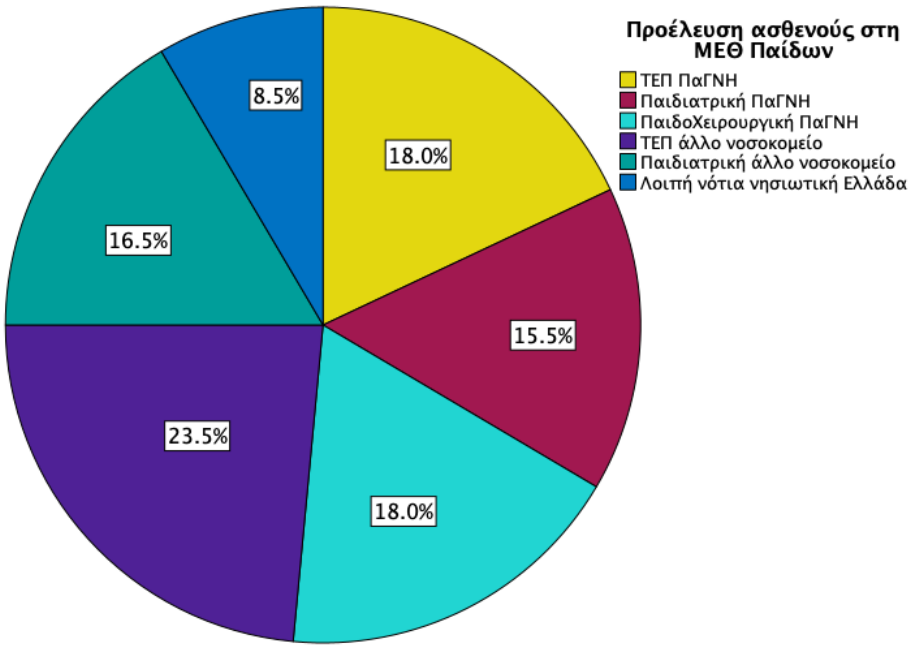
Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης

	Σύνολο ασθενών N=200	Επιβίωση N=184	Θάνατος N=16	p-value
Φύλο (αγόρια)	127 (63.5)	116 (63)	11 (68.8)	0.790
Ηλικία (έτη)	4.7 (1.7;12.2)	4.5 (1.6;11.9)	9.4 (4.1;13.6)	0.039
Ηλικιακές ομάδες				0.558
Βρέφη (≤1 έτους)	31 (15.5)	30 (16.3)	1 (6.3)	
Παιδιά (1-13 ετών)	127 (63.5)	116 (63)	11 (68.8)	
Έφηβοι (≥13 ετών)	42 (21)	38 (20.7)	4 (25)	
BMI	16.7 (14.4;20)	16.7 (14.4;19.9)	16.5 (14.2;20.9)	0.827
BSA	0.7 (0.5;1.3)	0.7 (0.5;1.3)	0.85 (0.65;1.2)	0.193
Συν-νοσηρότητα	46 (23)	38 (20.7)	8 (50)	0.013
PIM-III scores	1.6 (0.8;4.4)	1.5 (0.8;3.9)	9.9 (2.6;29.9)	<0.001
KDIGO 12h				0.631
Όχι ΟΝΒ	161 (80.5)	149 (81)	12 (75)	
ΟΝΒ στάδιο 1	26 (13)	23 (12.5)	3 (18.8)	
ΟΝΒ στάδιο 2	6 (3)	5 (2.7)	1 (6.3)	
ΟΝΒ στάδιο 3	7 (3.5)	7 (3.8)	0	
MODS	41 (20.5)	27 (14.7)	14 (87.5)	<0.001
CRRT	3 (1.5)	1 (0.5)	2 (12.5)	0.017
Αγγειοσυσπαστικά (D1)	104 (52)	90 (48.9)	14 (87.5)	0.003
Μεταμόσχευση	1 (0.5)			
Μηχανικός αερισμός (D1)	126 (63)	111 (60.3)	15 (93.8)	0.006
Διάρκεια ΜΑ (ημ)	6 (4;11)	6 (3;11)	13 (6;19)	0.021
Διάρκεια νοσηλείας ΜΕΘΠ (ημ)	7 (4;13)	7 (4;12)	11.5 (6;20.5)	0.001
Διάρκεια νοσηλείας νοσοκομείο (ημ)	15 (10;21)	15 (10;21)	14.5 (6;21)	0.312

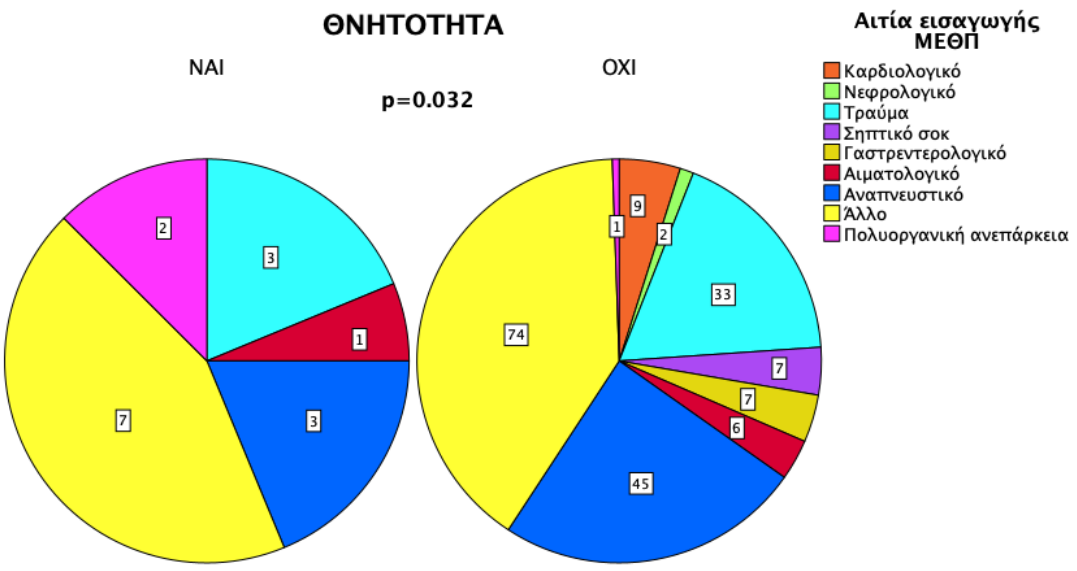
BMI: Body Mass Index, BSA: Body Surface Area, MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome, CRRT: Chronic Renal Replacement Therapy, ΜΑ: Μηχανικός Αερισμός, ΜΕΘΠ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων

Για συνεχείς τιμές μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η median, IQR τιμές, για κατηγορικές μεταβλητές απόλυτο αριθμός N (%) αντίστοιχα στον πίνακα και σε όλα τα αποτελέσματα.

Οι ασθενείς προσήλθαν στη ΜΕΘΠ από τα ΤΕΠ (N=36, 18%), την Παιδιατρική Κλινική ΠαΓΝΗ (N=31, 15.5%), την Παιδοχειρουργική Κλινική ΠαΓΝΗ (N=36, 18%), από τα ΤΕΠ άλλου νοσοκομείου της Κρήτης (N=47,23.5%), από την Παιδιατρική Κλινική άλλου νοσοκομείου όπου νοσηλεύονταν και επιδεινώθηκαν (N=33, 16.5%), και τέλος από την υπόλοιπη νότια νησιωτική Ελλάδα εκτός Κρήτης (N=17, 8.5%), χωρίς να παρατηρηθεί συσχέτιση της προέλευσης του ασθενούς με τη θνητότητα (p=0.204) **(Εικόνα 2)**. Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών του δείγματος ανήκε στην παιδική ηλικία με μέση τιμή τα 4,7 έτη και με μια μικρή αριθμητική υπεροχή των αγοριών (63.5%). Η αιτία εισαγωγής σχετίστηκε σημαντικά με τη θνητότητα (p=0.032): καρδιολογικό (N=9, 4.5%), νεφρολογικό (N=2, 1%), τραύμα (N=36, 18%), σηπτικό σοκ (N=7, 3.5%), γαστρεντερολογικό (N=7, 3.5%), αιματολογικό (N=7, 3.5%), αναπνευστικό (N=48, 24%), άλλο (N=81, 40.5%), πολυοργανική ανεπάρκεια (N=3, 1.5%) (Εικόνα 2). 136 (68%) ασθενείς καταγράφηκαν να έχουν λοίμωξη (αναπνευστικό N=72, ΚΝΣ N=2, μικροβιαιμία N=1, ενδοκοιλιακή N=17, σήψη/σηπτικό shock N=13, άλλο όργανο N=31). Η εστία της λοίμωξης σχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη θνητότητα (p<0.001).



Εικόνα 1. Κατανομή της προέλευσης των ασθενών στην ΜΕΘ Παίδων



Εικόνα 2. Αίτια εισαγωγής στην ΜΕΘΠ και θνητότητα

Από τα συμπεριλαμβανόμενα παιδιά, μόνο ένα παιδί είχε στο ιστορικό του μεταμόσχευση. Τα παιδιά που απεβίωσαν ήταν στο σύνολό τους μεγαλύτερης ηλικίας (επιβίωση 4.5 vs θάνατος 9.4 έτη, p=0.039), με συννοσηρότητα (p=0.013), υψηλότερο σκορ κλινικής βαρύτητας PIM-III τις πρώτες ώρες νοσηλείας στη ΜΕΘΠ (p<0.001), μεγαλύτερη χρήση μηχανικού αερισμού (p=0.006) και αγγειοσυσπαστικών (p=0.003) και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘΠ (7 vs 11.5 ημέρες, p=0.001). (Πίνακας 1)

Η παρουσία ΟΝΒ στην εισαγωγή (KDIGO 12h) δεν σχετίστηκε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την θνητότητα (p=0,631). (Πίνακας 1)

Νεφροτοξικά φάρμακα έλαβαν 121 ασθενείς (60.5%), ενώ σκιαγραφικούς παράγοντες έλαβαν 53 ασθενείς (26.6%) (αξονικός N=46, μαγνήτης N=6 και συνδυασμό N=1). Συστηματικά διουρητικά (frusemide) έλαβαν 67 ασθενείς (33.5%), διουρητικά σε έγχυση 32 (16%) και συνδυασμό αυτών 18 (9%). Η αυξημένη χρήση διουρητικών και με όλους τους προαναφερθέντες τρόπους χορήγησης σχετίστηκε θετικά με τη θνητότητα (p=0.004, p=0.006, p=0.008 αντίστοιχα).

Status ενυδάτωσης- Υπεφόρτωση υγρών

Το status ενυδάτωσης και επίπεδο νεφρικής βλάβης των ασθενών διαχρονικά φαίνεται στον **(Πίνακα 2).**

Πίνακας 2. Status ενυδάτωσης και επίπεδο νεφρικής βλάβης των ασθενών

N (%)	0h	12h	24h	48h	72h	96h
Status ενυδάτωσης						
Υπερβολαιμία	0	0	1 (0.5)	5 (2.5)	6 (3)	6 (3)
Ευβολαιμία	108 (54)	113 (56.5)	122 (61)	165 (82.5)	182 (91)	184 (92)
Υποβολαιμία	83 (41.5)	86 (43)	77 (38.5)	30 (15)	12 (6)	8 (4)
Shock	9 (4.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1)
KDIGO						
Όχι ΟΝΒ	143 (71.5)	161 (80.5)	163 (81.5)	168 (84)	171 (85.5)	172 (86)
ΟΝΒ στάδιο 1	35 (17.5)	26 (13)	22 (11)	21 (10.5)	19 (9.5)	17 (8.5)
ΟΝΒ στάδιο 2	11 (5.5)	6 (3)	11 (5.5)	8 (4)	6 (3)	3 (1.5)
ΟΝΒ στάδιο 3	11 (5.5)	7 (3.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	4 (2)
RAI (median, IQR)	10 (2;10)	10 (2;10)	10 (2;10)	5 (2;10)	5 (2;10)	5 (2;10)
RAI_h (+) (N,%)	105 (52.5)	102 (51)	104 (52)	93 (46.5)	86 (43)	83 (41.5)
eGFR ml/min/1.73m^2 (median, IQR)	86 (71;102)	95 (78;109)	96 (79;113)	100 (80;114)	101 (84;119)	103 (84;120)

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, RAI: Renal Angina Index, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ΟΝΒ: Οξεία Νεφρική Βλάβη

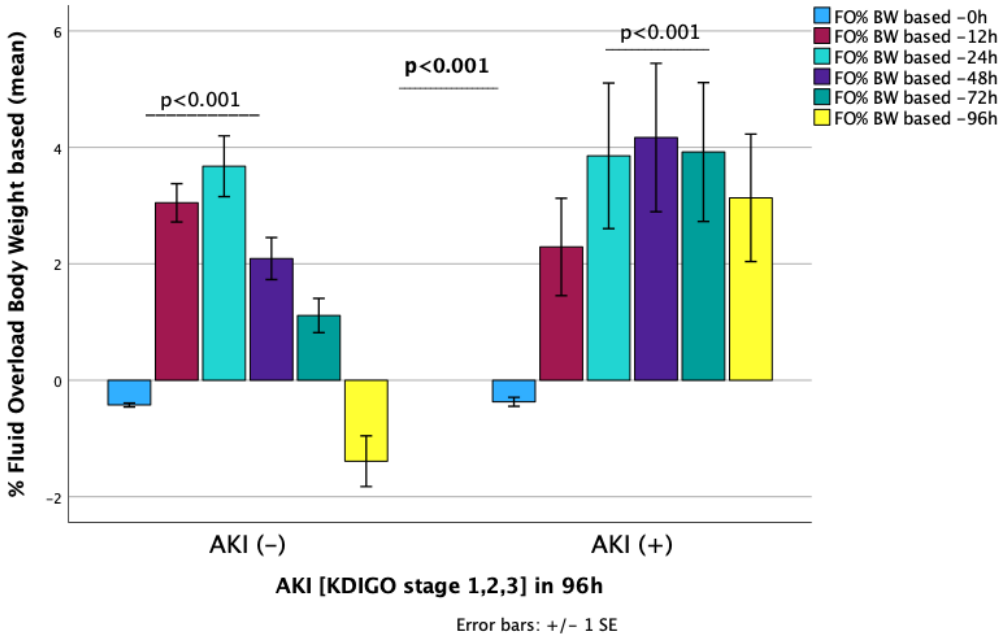
Το 12% (n=24) των ασθενών ανέπτυξε κάποιου βαθμού ΟΝΒ 3 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ, ενώ το 3,5% (n=7) ανέπτυξε σοβαρού βαθμού ΟΝΒ (KDIGO στάδια 2 και3) χωρίς αυτό να σχετίζεται με τη θνητότητα (p=0.162).

Αναφορικά με το ισοζύγιο υγρών αρχικά όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν αυξανόμενη συγκέντρωση υγρών μέχρι τις 24 ώρες. Έκτοτε οι ασθενείς που τελικά δεν ανέπτυξαν ΟΝΒ παρουσίασαν βαθμιαία ελάττωση της συγκέντρωσης υγρών μέχρι αρνητικοποίηση του ισοζυγίου στις 96 ώρες ενώ οι ασθενείς που κατέληξαν σε ΟΝΒ στις 96 ώρες, το ισοζύγιό τους παρέμεινε θετικό και δεν αρνητικοποιήθηκε ποτέ.

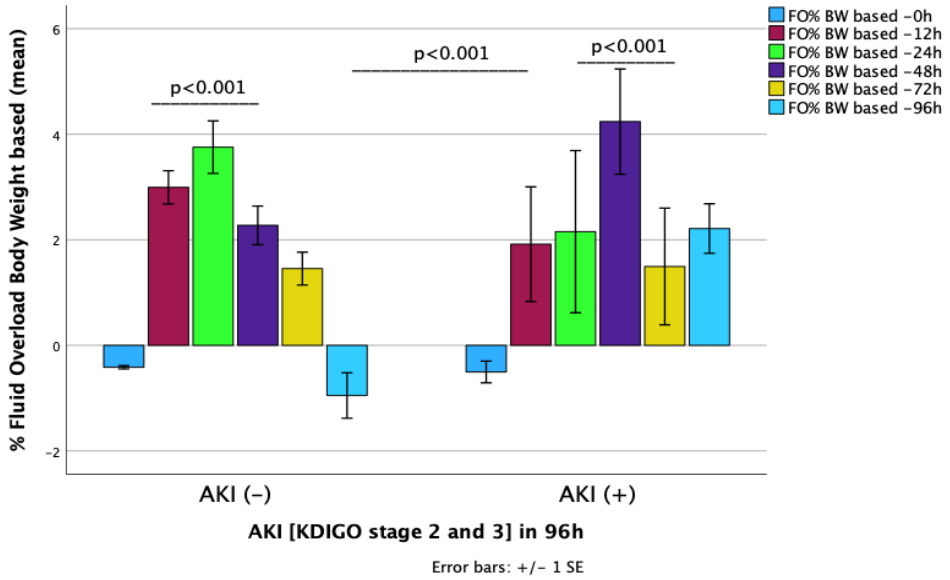
Επιπρόσθετα, η ημερήσια ποσοστιαία υπερφόρτωση υγρών ανά kg ΒΣ διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν ΟΝΒ έναντι αυτών που δεν ανέπτυξαν (Friedman test k-related samples non-parametric p<0.001).

Συγκεκριμένα οι ασθενείς που ανέπτυξαν ΟΝΒ στις 96 ώρες παρουσίασαν στις 48, 72 και 96 ώρες μεγαλύτερη ποσοστιαία υπερφόρτωση υγρών ανα kg ΒΣ σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ΟΝΒ και η διαφορά των 2 ομάδων ασθενών θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική **(Γράφημα 1)**.

Οι ασθενείς που ανέπτυξαν σοβαρού βαθμού ΟΝΒ (στάδιο 2, 3 κατά KDIGO) στις 96 ώρες παρουσίασαν στις 48 και 96 ώρες μεγαλύτερη ποσοστιαία υπερφόρτωση υγρών ανα kg ΒΣ σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν σοβαρού βαθμού ΟΝΒ και η διαφορά των 2 ομάδων ασθενών θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική **(Γράφημα 2)**.



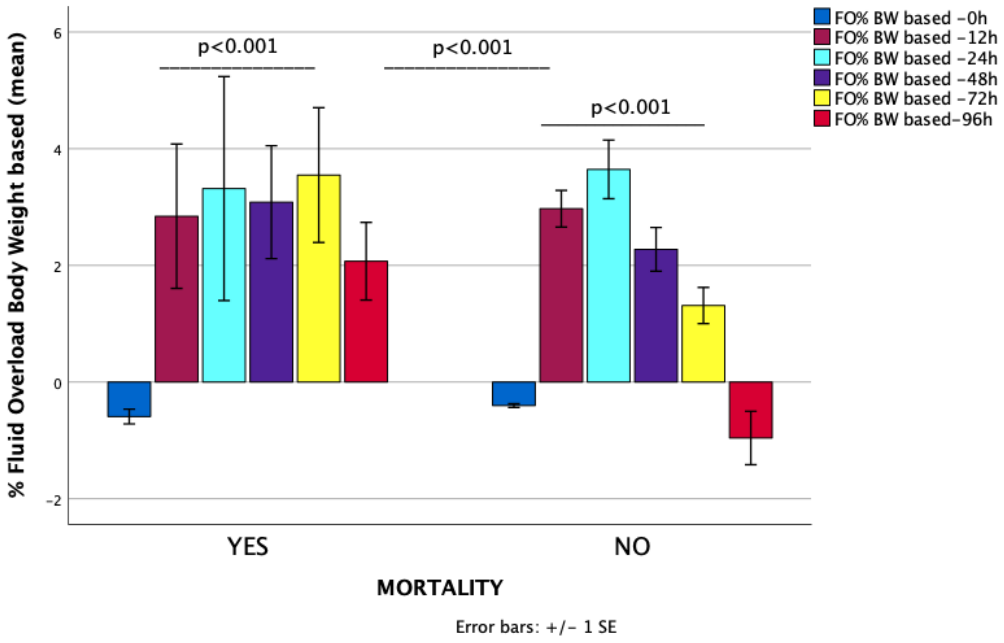
Γράφημα 1. Συσχέτιση της ΟΝΒ όλων των σταδίων με την % υπερφόρτωση υγρών μέχρι τις 96 ώρες νοσηλείας



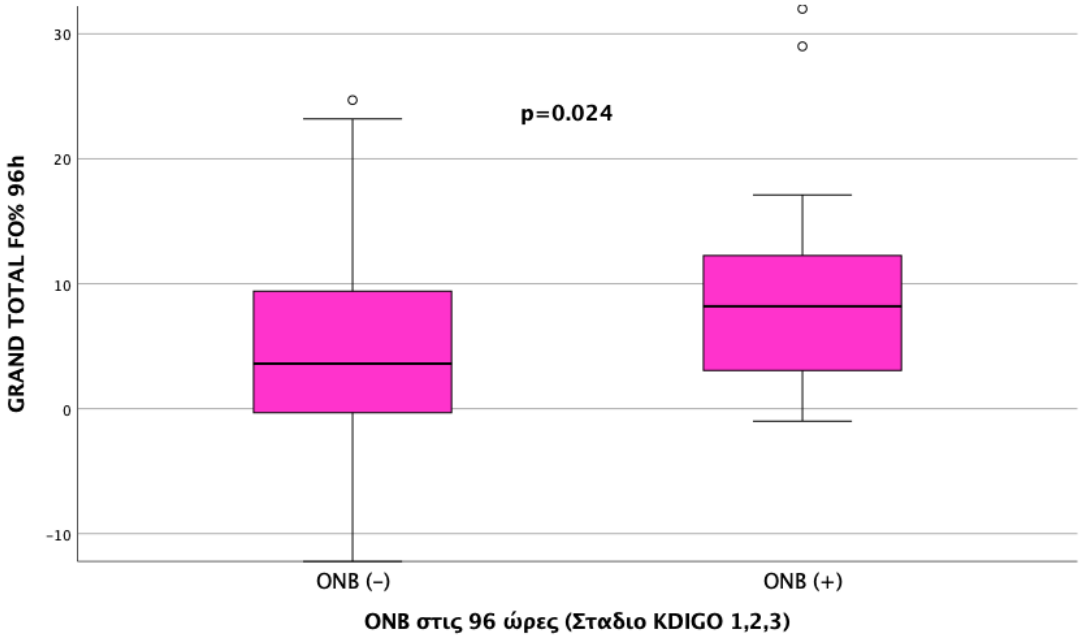
Γράφημα 2. Συσχέτιση της σοβαρού βαθμού ΟΝΒ με την % υπερφόρτωση υγρών μέχρι τις 96 ώρες νοσηλείας

Η υπερφόρτωση υγρών παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη θνητότητα στις 72 (p=0.031) και 96 (p=0.014) ώρες. Συγκεκριμένα οι ασθενείς που απεβίωσαν φαίνεται να παρουσιάζουν σταθερά θετικό ισοζύγιο σε όλες τις ώρες που αυτό υπολογίστηκε στη μελέτη σε αντίθεση με τους επιβιώσαντες που μετά τις 24 ώρες νοσηλείας παρουσιάζουν καθοδική πορεία της ημερίσιας ποσοστιαίας υπερφόρτωσης υγρών ανα kg ΒΣ.

Στις 72 και 96 ώρες οι αποβιώσαντες παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη υπερφόρτωση υγρών σε σχέση με τους επιβιώσαντες (p<0.001). Οι επιβιώσαντες παρουσιάζουν αρνητικοποίηση του ισοζυγίου στις 96 ώρες νοσηλείας. (**Γράφημα 3**)



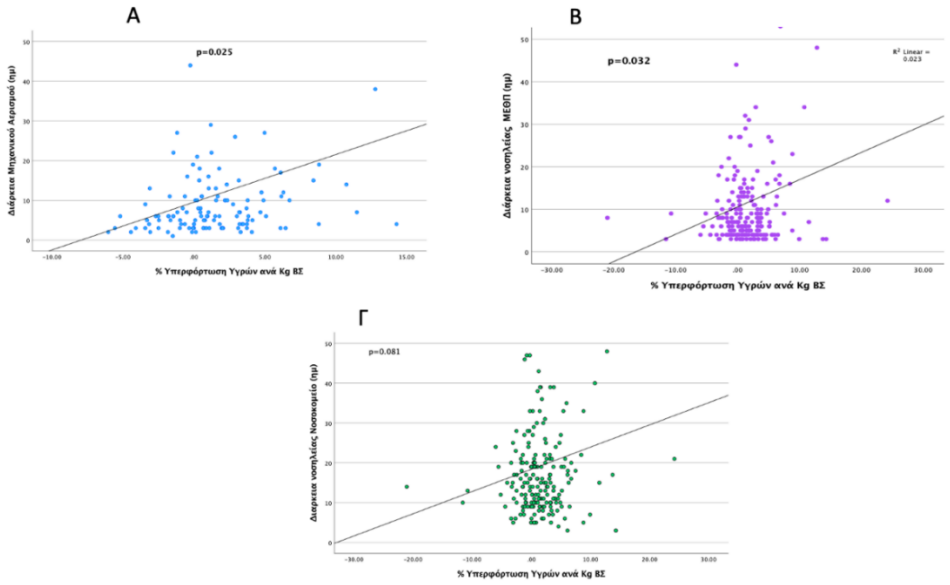
Γράφημα 3. Συσχέτιση θνητότητας και % υπερφόρτωσης υγρών στη διάρκεια νοσηλείας 96 ωρών



Γράφημα 4. Συνολική υπερφόρτωση υγρών (0-96h) των ONB (-) και ONB (+) ασθενών

Ταυτόχρονα η συνολική υπερφόρτωση υγρών στις 96 ώρες των ασθενών που ανέπτυξαν ΟΝΒ στις 96 ώρες νοσηλείας είναι μεγαλύτερη σε σχέση με όσους δεν ανέπτυξαν ΟΝΒ. **(γράφημα 4)**

Τέλος θετική συσχέτιση στατιστικά σημαντική παρατηρήθηκε μεταξύ αυξανόμενου ποσοστού ημερίσιας υπερφόρτωσης υγρών ανα Kg ΒΣ και διάρκειας μηχανικού αερισμού (p=0.025) αλλά και νοσηλείας στη ΜΕΘΠ (p=0.032). Η συνολική διάρκεια ενδονοσοκομειακής νοσηλείας συσχετίστηκε θετικά με το ποσοστό υπερφόρτωσης υγρών αλλά σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό (p=0.081). (**Γράφημα 5**)



Γράφημα 5. Σχέση υπερφόρτωσης υγρών και διάρκειας ΜΑ(Α), διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘΠ(Β), διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο(Γ)

Renal Angina Index (RAI)

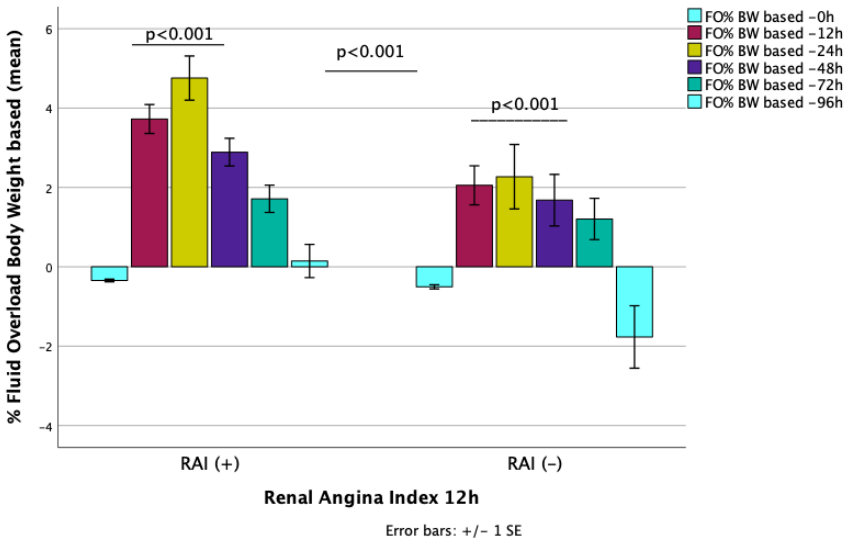
Ο δείκτης RAI υπολογίστηκε τις χρονικές στιγμές 0-12-24-48-72-96h. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την τιμή 8, δηλ RAI_h (+) ≥8 και RAI_h (-) <8, για τις ώρες που αξιολογήθηκε.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των ασθενών με RAI (+) στις 12 και 24 ώρες νοσηλείας

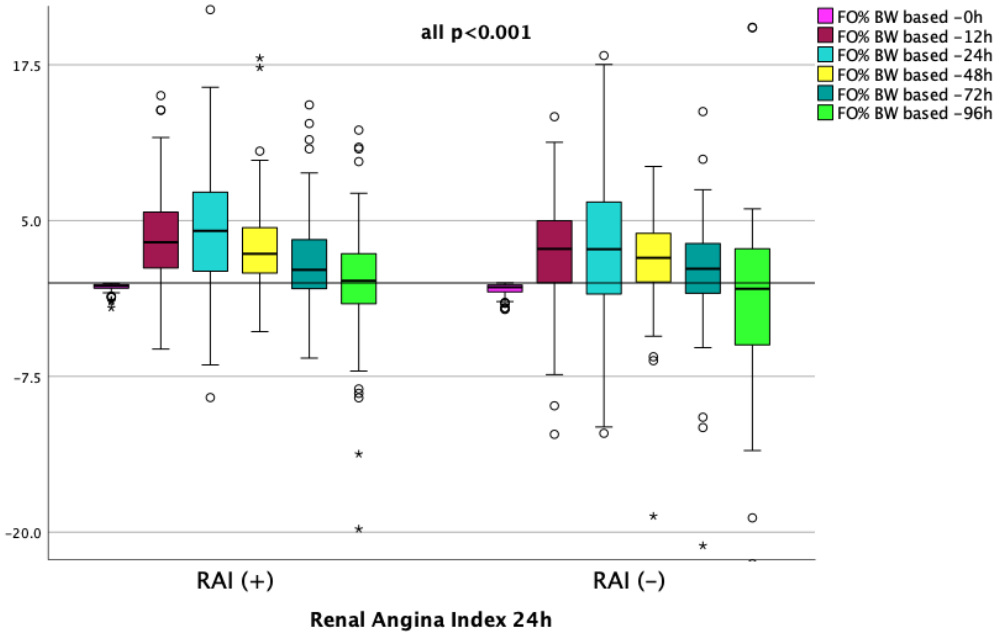
	Σύνολο ασθενών N=200	RAI_{12} (+) N=108	p-value	RAI_{24} (+) N=110	p-value
Φύλο (αγόρια) N,%	127 (63.5)	70 (64.8)	0.768	71 (64.5)	0.769
Ηλικία (έτη) med, IQR	4.7 (1.7;12.2)	6.2 (2.1;11.9)	0.130	6.2 (2;12)	0.128
BMI	16.7 (14.4;20)	17.3 (14.9;20.1)	0.113	17.3 (14.8;20.1)	0.076
BSA	0.7 (0.5;1.3)	0.8 (0.6;1.3)	0.062	0.8 (0.6;1.4)	0.068
PIM-III scores	1.6 (0.8;4.4)	1.9 (0.9;5.2)	0.012	1.55 (0.9;5.1)	0.049
ONB 96h KDIGO 2,3	7 (3.6)	6 (5.6)	0.129	7 (3.6)	0.018
ONB 96h KDIGO 1,2,3	24 (12.2)	18 (16.8)	0.047	19 (17.4)	0.015
MODS	41 (20.5)	36 (33.3)	<0.001	36 (32.7)	<0.001
CRRT	3 (1.5)	3 (2.8)	0.251	3 (2.7)	0.254
Αγγειοσυσπαστικά	104 (52)	87 (43.5)	<0.001	87 (79.1)	<0.001
Νεφροτοξικά φάρμακα	121 (60.5)	71 (65.7)	0.112	73 (66.4)	0.081
Διουρητικά					
Συστηματικά	67 (33.5)	48 (44.4%)	<0.001	50 (45.5%)	<0.001
Έγχυση	32 (16)	26 (24.1)	<0.001	26 (23.6)	0.002
Συνδυασμός	18 (9)	14 (13)	0.046	14 (12.7)	0.049
Θνητότητα	16 (8)	15 (13.9)	<0.001	15 (13.6)	0.001
Μηχανικός αερισμός	126 (63)	102 (94.4)	<0.001	102 (92.7)	<0.001
Διάρκεια ΜΑ (ημ)	6 (4;11)	7 (4;12)	0.106	7 (4;12.25)	0.089
Διάρκεια νοσηλείας ΜΕΘΠ (ημ)	7 (4;13)	9 (6;15)	<0.001	9 (5.75;15)	<0.001
Διάρκεια νοσηλείας νοσοκομείο (ημ)	15 (10;21)	17 (11;24.75)	0.003	17 (11;24)	0.024

BMI: Body Mass Index, BSA: Body Surface Area, PIM-III: Pediatric Index of Mortality III, ONB: Οξεια Νεφρική Βλάβη, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome, CRRT: Chronic Renal Replacement Therapy, ΜΑ: Μηχανικός Αερισμός, ΜΕΘΠ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων

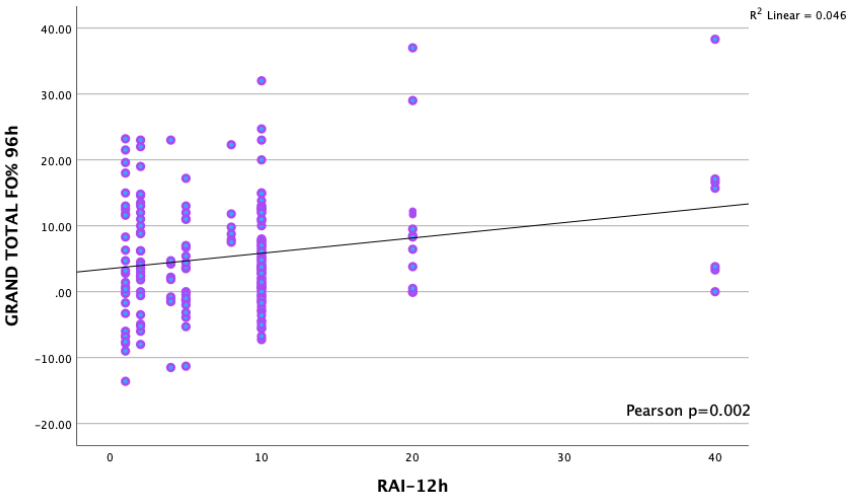
Ο δείκτης RAI υπολογιζόμενος στην εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘΠ (12 και 24 ώρες) συσχετίστηκε θετικά και σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την υπερφόρτωση υγρών σε κάθε χρονική στιγμή που αυτή υπολογίστηκε. Οι ασθενείς με RAI (+), παρουσίασαν θετικό ισοζύγιο σε όλες τις χρονικές στιγμές που αυτό καταγράφηκε στη μελέτη (0-96 ώρες). Οι RAI (-) ασθενείς, παρουσίασαν καθοδική πορεία του ισοζυγίου και αρνητικοποίηση στις 96 ώρες νοσηλείας. Η ημερήσια ποσοστιαία υπερφόρτωση υγρών ανα kg ΒΣ φάνηκε να είναι μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών που είχαν RAI (+) στην εισαγωγή σε σχέση με όσους είχαν RAI (-) στις 12,24,48 και 96 ώρες νοσηλείας και αυτή η διαφορά τους φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντική **(Γράφημα 6 και 7)**.



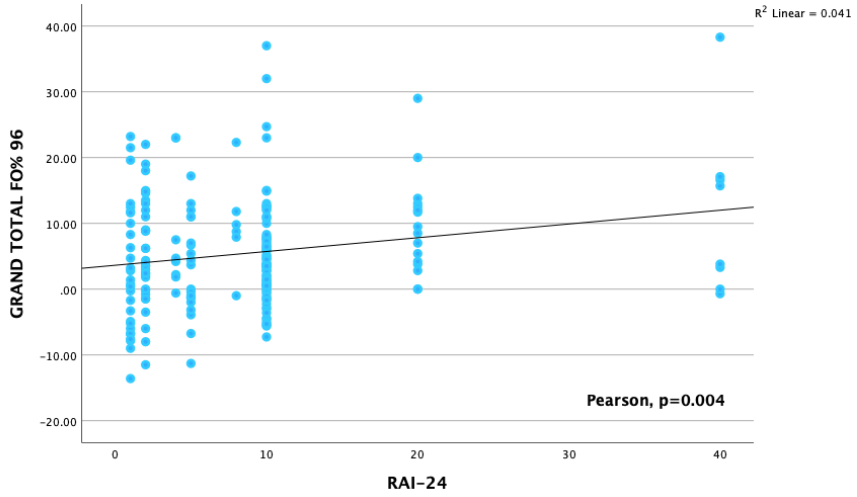
Γράφημα 6. Σχέση RAI-12h και ημερήσια ποσοστιαία υπερφόρτωσης υγρών ανα kg ΒΣ



Γράφημα 7. Σχέση RAI-24h και ημερήσια ποσοστιαία υπερφόρτωση υγρών ανα kg ΒΣ

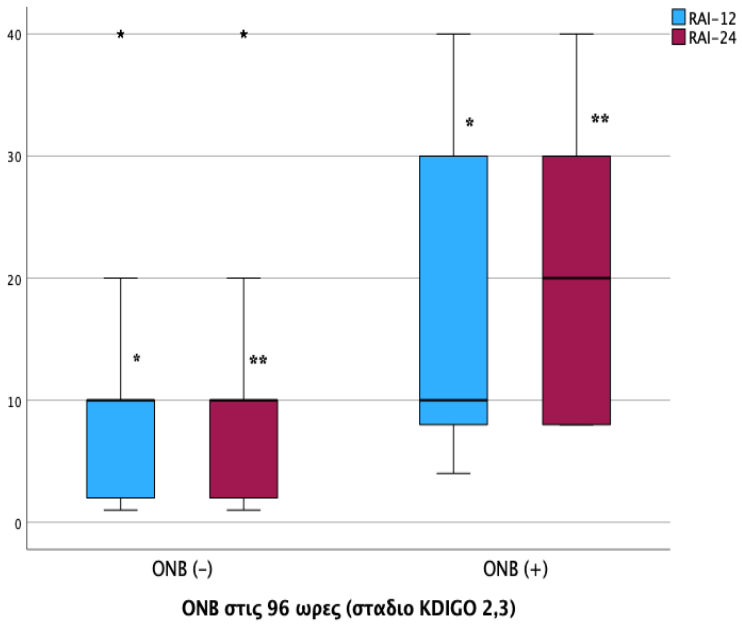


Γράφημα 8. Συσχέτιση της συνεχούς τιμής RAI-12 με το συνολικό ισοζύγιο υγρών στις 96 ώρες

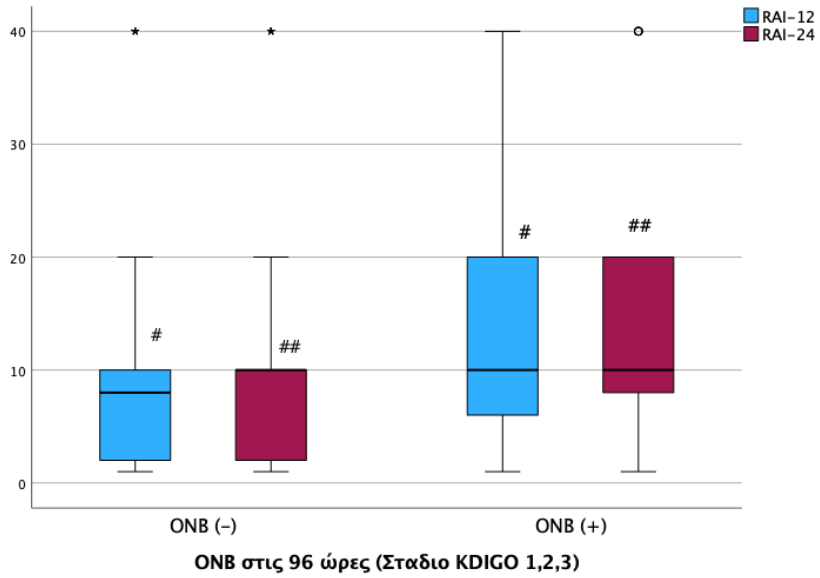


Γράφημα 9. Συσχέτιση της συνεχούς τιμής RAI-24 με το συνολικό ισοζύγιο υγρών στις 96 ώρες

Ταυτόχρονα σκιαγραφώντας την κινητικότητα του δείκτη φάνηκε ότι η αύξουσα τιμή του δείκτη υπολογιζόμενη στην εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘΠ (12-24 ώρες) συσχετίστηκε με μεγαλύτερη υπερφόρτωση υγρών στις 96 ώρες νοσηλείας. **(Γράφημα 8 και 9).**



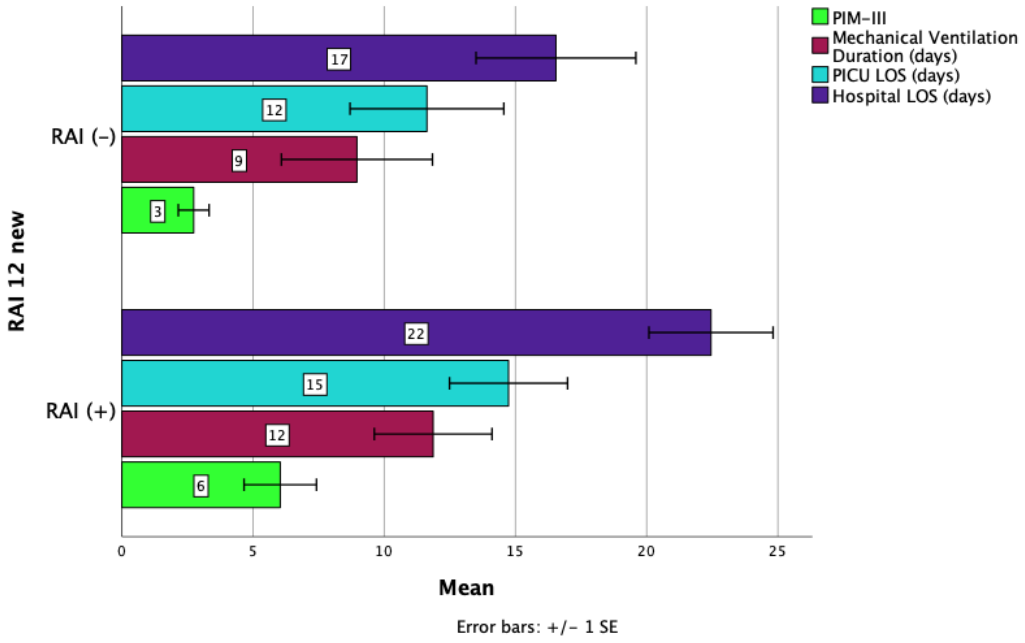
Γράφημα 10. Συσχέτιση του RAI-12h με την σοβαρή ΟΝΒ- 3η ημέρα μετά την εισαγωγή



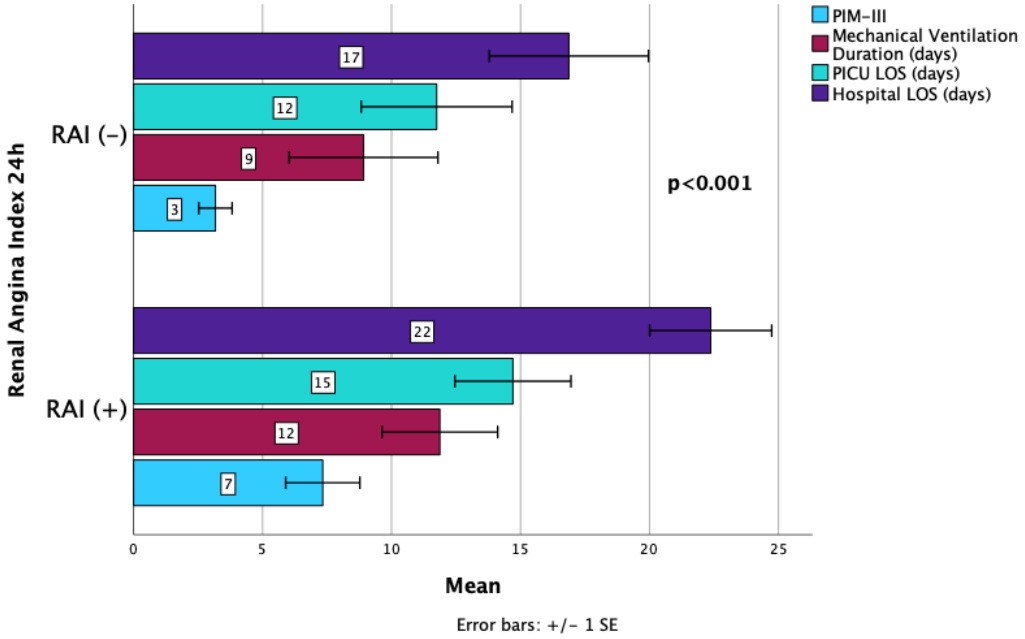
Γράφημα 11. Συσχέτιση του RAI-24h με την ONB- 3η ημέρα μετά την εισαγωγή

Η συνεχής τιμή του RAI υπολογιζόμενου στην εισαγωγή (12-24ώρες) φάνηκε να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που παρουσίασαν τελικά ONB 3 ημέρες μετά (όλων των σταδίων και σοβαρού βαθμού) συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ανέπτυξαν ONB και ο RAI για αυτούς στην εισαγωγή κινήθηκε σε χαμηλότερες τιμές. **(Γράφημα 10 και 11)**

Ο RAI υπολογιζόμενος στις 12 και 24 ώρες νοσηλείας παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη όλων των σταδίων ONB στις 96 ώρες (p=0,049 και p=0,015 αντίστοιχα). Με την σοβαρού βαθμού ONB συσχετίστηκε θετικά υπολογιζόμενος στις 12 και 24 ώρες, αλλά στατιστικά σημαντική ήταν η συσχέτιση μόνο με τον RAI υπολογιζόμενο στις 24 ώρες νοσηλείας. (p=0,018) **(Πίνακας 3)**.



Γράφημα 12. Συσχέτιση του RAI-12h με PIM-3, διάρκεια ΜΑ, διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ, διάρκεια ενδονοσοκομειακής νοσηλείας



Γράφημα 13. Συσχέτιση του RAI-24h με PIM-3, διάρκεια ΜΑ, διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ, διάρκεια ενδονοσοκομειακής νοσηλείας

Ταυτόχρονα ο δείκτης υπολογιζόμενος στις 12 και 24 ώρες φάνηκε να παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το σκορ βαρύτητας νόσου υπολογιζόμενο στην εισαγωγή (PIM 3), την χρήση μηχανικού αερισμού (ΜΑ), την διάρκεια ενδονοσοκομειακής νοσηλείας (εντός και εκτός της ΜΕΘΠ) **(Γράφημα 12 και 13)**, την ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας (MODS), την χρήση αγγειοσυσπαστικών, την χορήγηση διουρητικών (είτε συστηματικά είτε σε έγχυση είτε συνδυαστικά) και τη θνητότητα. **(Πίνακας 3)**

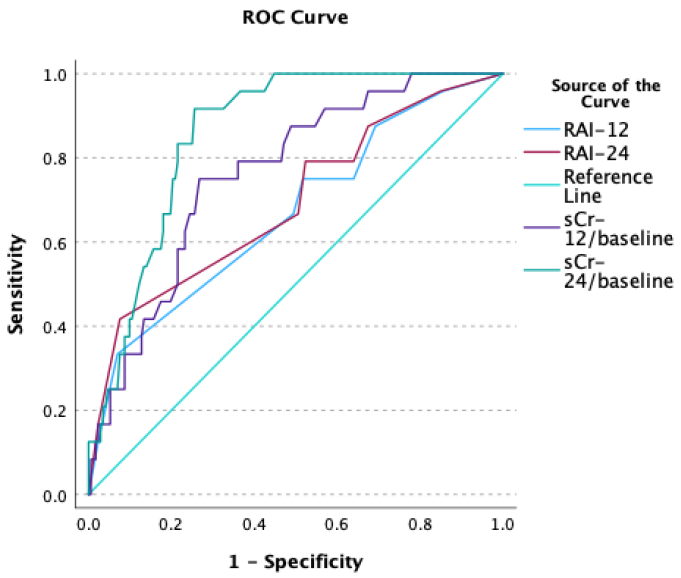
Ανεξάρτητοι παράγοντες συσχέτισης

Μετά από λογιστική παλίνδρομο ανάλυση (Logistic Regression Analysis, backward), ανεξάρτητοι παράγοντες συσχέτισης με την ανάπτυξη ΟΝΒ όλων των σταδίων 1, 2, 3 κατά KDIGO αναδείχθηκε ο δείκτης RAI-24h [beta -1.274, exp(B) 0.280, CI 95% 0.088-0.892, p=0.031], και eGFR-12h [beta -0.071, exp(B) 0.931, CI 95% 0.898-0.965, p<0.001]. Με την ανάπτυξη ΟΝΒ σοβαρού βαθμού 2, 3 κατά KDIGO, ανεξάρτητα σχετίστηκε ο δείκτης RAI-24h [beta -0.092, exp(B) 1.096, CI 95% 1.037-1.158, p=0.001], αλλά όχι ο δείκτης RAI-12h. Η γραμμική παλίνδρομη ανάλυση ανέδειξε ανεξάρτητους παράγοντες υπερφόρτωσης υγρών (FO% BW-based-24) τον δείκτη RAI-12h (beta 0.195, 95% CI 0.069 – 0.321, p=0.003) και ανεξάρτητους παράγοντες συσχέτισης με την διάρκεια μηχανικού αερισμού τους δείκτες RAI-12h [beta -1.113, CI 95% -2.139- -0.088, p=0.034] και RAI-24h [beta 1.256, CI 95% 0.285 – 2.226, p=0.012]

Προβλεπτικοί παράγοντες ΟΝΒ

Οι παράγοντες που καλύτερα μπορούσαν να προβλέψουν την εμφάνιση όλων των σταδίων ΟΝΒ κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ φαίνονται στον πίνακα της ROC ανάλυσης. **(Γράφημα 14)** Αξιόλογη προβλεπτική ικανότητα φαίνεται να παρουσιάζουν οι κλασικοί δείκτες αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας (sCr, KDIGO) και ο RAI. Από το γράφημα της καμπύλης ROC φαίνεται ότι ο RAI υπολογιζόμενος τις πρώτες 12 ώρες μετά την εισαγωγή στην ΜΕΘΠ παρουσιάζει καλή προβλεπτική ικανότητα στην ανάπτυξη ΟΝΒ την 3^{η} μέρα από την εισαγωγή (AUC: 0,666) παρόμοια με την δυναμική των παραδοσιακών δεικτών (sCr, KDIGO(1,2,3) AUC: 0,752 και AUC: 0,729 αντίστοιχα).

Ομοίως στις 24 ώρες η προβλεπτική ικανότητα του RAI φαίνεται να είναι ακόμα καλύτερη (AUC: 0,692) και παρόμοια των παραδοσιακών δεικτών (sCr, KDIGO(1,2,3) AUC: 0,781 και AUC: 0,789 αντίστοιχα). (**Γράφημα 15)**



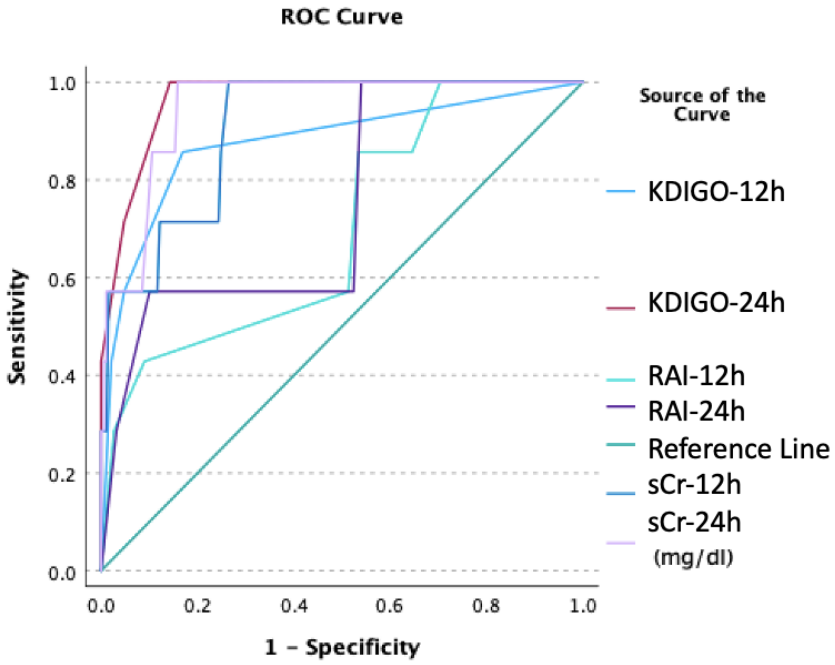
Γράφημα 14: Καμπύλη ROC - Προβλεπτική ικανότητα δεικτών στην ανάπτυξη ONB (KDIGO 1,2,3)

Πίνακας 4. Area Under the Curve – Οξεία Νεφρική Βλάβη στις 96h (all stages)

	Area Under the Curve – Οξεία Νεφρική Βλάβη στις 96h (all stages)				
	AUC	SE	p-value	95% Confidence intervals	
RAI-12h	0.666	0.062	0.007	0.545	0.788
RAI-24h	0.692	0.062	0.002	0.571	0.813
sCr 12h	0.752	0.056	<0.001	0.643	0.861
sCr 24h	0.781	0.054	<0.001	0.675	0.887
KDIGO 12h	0.729	0.063	<0.001	0.604	0.853
KDIGO 24h	0.789	0.060	<0.001	0.672	0.906

RAI: Renal Angina Index, sCr: serum Creatinine, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

Αναφορικά με την προβλεπτική ικανότητα του RAI (12-24) στην ανάπτυξη σοβαρού βαθμού ΟΝΒ την 3η μέρα από την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ, είναι φανερό ότι ο δείκτης παρουσιάζεται ανώτερος σε σχέση με την δυναμική του στην πρόβλεψη ΟΝΒ οποιουδήποτε σταδίου (AUC (12h): 0,699, AUC (24h): 0,749), ενώ ομοίως καλή προβλεπτική ικανότητα εμφανίζουν και οι κλασικοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας (sCr(12-24h) AUC:0,907 και AUC:0,948 , KDIGO(12-24h) AUC: 0,876 και AUC: 0,966 αντίστοιχα). **(γράφημα 15)**



Γράφημα 15: Καμπύλη ROC για προβλεπτική ικανότητα δεικτών στην ανάπτυξη σοβαρού βαθμού ΟΝΒ-96 ώρες

Πίνακας 5: Area Under the Curve Σοβαρού βαθμού Οξεία Νεφρική Βλάβη 96h

	Area Under the Curve Σοβαρού βαθμού Οξεία Νεφρική Βλάβη 96h				
	AUC	SE	p-value	95% Confidence intervals	
RAI-12h	0.699	0.101	<0.049	0.501	0.897
RAI-24h	0.749	0.094	<0.008	0.564	0.933
sCr 12h	0,907	0,043	0,000	0,823	0,991
sCr 24h	0,948	0,025	0,000	0,900	0,966
KDIGO 12h	0,876	0,082	0,000	0,716	1,036
KDIGO 24h	0,966	0,018	0,000	0,930	1,002

RAI: Renal Angina Index, sCr: serum Creatinine, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μελέτη αυτή, αξιολογήθηκε ο δείκτης νεφρικής ισχαιμίας (RAI) ως προς την συσχέτισή και την προβλεπτική του ικανότητα στην ΟΝΒ και στην ανάπτυξη θετικού ισοζυγίου υγρών 3 μέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ. Φάνηκε ότι ο δείκτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα συσχέτισης με την ΟΝΒ, την υπερφόρτωση υγρών (FO) και την διάρκεια μηχανικού αερισμού. Η προβλεπτική του ικανότητα στην ανάπτυξη ΟΝΒ 3 ημέρες μετά την εισαγωγή των ασθενών στην ΜΕΘΠ φάνηκε να είναι αξιόλογη και ανάλογη της δυναμικής των παραδοσιακών δεικτών αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας (sCr, KDIGO). Ο δείκτης δεν παρουσίασε προβλεπτική ικανότητα στην συνολική υπερφόρτωση υγρών, ενώ συσχετίστηκε θετικά με δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες, δείκτες βαρύτητας νόσου και δείκτες έκβασης.

Από τους 200 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη 39 ασθενείς παρουσίασαν κάποιου βαθμού ΟΝΒ κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘΠ τοποθετώντας την επίπτωση στο 19,5%. Την 3^{η} μέρα της νοσηλείας η επίπτωση της ΟΝΒ κυμάνθηκε στο 12% για ΟΝΒ όλων των σταδίων και 3,5% για σοβαρού βαθμού ΟΝΒ. Οι Louzada et al (2021) σε μονοκεντρική μελέτη που περιέλαβαν 1131 βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζουν την επίπτωση της ΟΝΒ στο 12,6%, ενώ για την σοβαρού βαθμού ΟΝΒ η επίπτωση υπολογίσθηκε στο 6,2%.(85) Οι Alobaidi et al (2019) πραγματοποίησαν πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε 3 ΜΕΘΠ συμπεριλαμβάνοντας 1017 βαρέως πάσχοντες παδιατρικούς ασθενείς αναφέρουν επίπτωση ΟΝΒ (KDIGO 1, 2, 3) της τάξεως του 30,3%, ενώ για την σοβαρού βαθμού ΟΝΒ το ποσοστό κυμαίνεται στο 12,2%.(78) Τα αντίστοιχα νούμερα στην μελέτη AWARE, η οποία αποτελεί την μεγαλύτερη επιδημιολογική μελέτη επίπτωσης της ΟΝΒ στον παιδιατρικό πληθυσμό (4860 παιδιά) είναι 27% για την ΟΝΒ οποιουδήποτε σταδίου και 11,7% για την σοβαρού βαθμού ΟΝΒ. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ίδια μελέτη παρουσιάστηκε διακύμανση της επίπτωσης της σοβαρού βαθμού ΟΝΒ της τάξεως του 5-30% ανάμεσα στις 32 ΜΕΘΠ που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, γεγονός που οφείλεται μάλλον στην αναντιστοιχία της κλινικής βαρύτητας των περιστατικών που διαφέρει από μονάδα σε μονάδα.(14) Παρά την ποικιλία των επιδημιολογικών δεδομένων της ΟΝΒ στον παιδιατρικό πληθυσμό γίνεται εμφανές ότι αποτελεί συχνή κλινική οντότητα με αξιόλογη επίπτωση στα βαρέως πάσχοντα παιδιά των μονάδων εντατικής θεραπείας.

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η ημερήσια ποσοστιαία υπερφόρτωση υγρών είναι αξιοσημείωτα μεγαλύτερη, στις 48, 72 και 96 ώρες νοσηλείας, στους ασθενείς που ανέπτυξαν ΟΝΒ την 3^{η} μέρα της νοσηλείας σε σχέση με αυτούς που δεν ανέπτυξαν. Ταυτόχρονα η

ημερίσια ποσοστιαία υπερφόρτωση υγρών συσχετίστηκε θετικά και σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την διάρκεια του μηχανικού αερισμού, την διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ και την θνητότητα. Οι Alobaidi et al σε συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση στην οποία περιέλαβαν 44 μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό παρουσιάζουν θετική συσχέτιση της υπερφόρτωσης υγρών με την ανάπτυξη ΟΝΒ, την διάρκεια ΜΑ, την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και την θνητότητα. (24) Τα αποτελέσματα αυτά συναδούν με άλλες μελέτες παρατήρησης και μετααναλύσεις που έχουν διεξαχθεί σε ομάδες βαρέως πασχόντων παιδιών (25,86,87).

Ο RAI υπολογίσθηκε στην εισαγωγή και στις 12, 24, 48, 72 και 96 ώρες νοσηλείας. Ο RAI την 1η μέρα εισαγωγής στη ΜΕΘΠ (12-24h) παρουσίασε θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη ΟΝΒ όλων των σταδίων και θετικού ισοζυγίου υγρών την 3η μέρα της νοσηλείας. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. (58,59)

Η συσχέτιση του RAI (+) με την ΟΝΒ σοβαρού βαθμού (στάδιο 2,3 KDIGO), εμφανίστηκε θετική αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (p<0,129). Ο αριθμός των ασθενών που υπέστησαν σοβαρού βαθμού ΟΝΒ την 3η μέρα νοσηλείας ήταν εξαιρετικά περιορισμένος (n=7) και το γεγονός αυτό ενδεχομένως επηρέασε το αποτέλεσμα.

Ταυτόχρονα οι ασθενείς που εμφάνισαν RAI>8 είχαν μεγαλύτερο σκορ βαρύτητας PIM 3 στην εισαγωγή τους στη ΜΕΘΠ, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας ενδονοσοκομειακά συνολικά (εντός και εκτός της ΜΕΘΠ) και μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού. Ο RAI συσχετίστηκε θετικά και σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας (MODS), την χρήση αγγειοσυσπαστικών και την θνητότητα.

Παρόμοιες μελέτες παρουσιάζουν ανάλογες συσχετίσεις του δείκτη. (59,88) Οι περισσότερες περιλαμβάνουν επίσης την θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, για την οποία δεν παρουσιάστηκε θετική συσχέτιση στην παρούσα μελέτη ίσως λόγω του περιορισμένου αριθμού παιδιών που υποβλήθηκαν σε RRT.

Η αξιολόγηση της προβλεπτικής αξίας του RAI στην ανάπτυξη ΟΝΒ την 3η μέρα από την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ υπολογίσθηκε με τη βοήθεια της καμπύλης ROC. Φάνηκε ότι ο RAI παρουσιάζει αξιόλογη προγνωστική ικανότητα με επίδοση παρόμοια με αυτή των κλασικών δεικτών αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας (sCr, KDIGO).

Η προγνωστική ικανότητα του RAI υπολογιζόμενου στις 12 και 24 ώρες από την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ υπολογίσθηκε με βάση το εμβαδό κάτωθεν της καμπύλης ROC (AUC-12: 0,666 AUC-24: 0,69) και φάνηκε να παρουσιάζει καλή προγνωστική ικανότητα στην ανάπτυξη ΟΝΒ στις

96 ώρες νοσηλείας (p-12<0,007 p-24<0,002). Για την σοβαρού βαθμού ΟΝΒ η προγνωστική ικανότητα του RAI παραμένει θετική και στατιστικά σημαντική (p-12<0,049 p-24<0,008). Οι Gorga et al, σε κλινική μελέτη που περιέλαβαν 139 βαρέως πάσχοντα παιδιά υπολόγισαν την προβλεπτική ικανότητα του RAI για την ανάπτυξη σοβαρού βαθμού ΟΝΒ στις 96 ώρες νοσηλείας υπολογίζοντας το εμβαδόν κάτωθεν της καμπύλης ROC (AUC 0,69), αποτέλεσμα ταυτόσημο με την δικιά μας μελέτη. (58) Ο Ribeiro Murao et al σε μελέτη παρόμοιας υφής με την παρούσα αναδεικνύει καλύτερη δυναμική του RAI στην πρόβλεψη της ΟΝΒ την 3η μέρα από την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ (AUC: 0,878 για όλων των σταδίων ΟΝΒ και AUC: 0,930 για σοβαρού βαθμού ΟΝΒ), ενώ ο δείκτης στη μελέτη του παρουσιάζει καλύτερη επίδοση στην προβλεπτική του ικανότητα έναντι των παραδοσιακών δεικτών νεφρικής λειτουργίας. Στη μελέτη μας η προβλεπτική ικανότητα του RAI παρόλο που φάνηκε αξιόλογη ήταν παρόμοιας δυναμικής με αυτήν των παραδοσιακών δεικτών (sCr, KDIGO) στην ανάπτυξη όλων των σταδίων αλλά και σοβαρού βαθμού ΟΝΒ. Αυτό εξηγείται εν μέρει από το περιορισμένο αριθμό των ασθενών τους δείγματος που υπέστησαν ΟΝΒ και ιδιαίτερα σοβαρού βαθμού. Οι Gorga et al παρουσιάζουν επίσης μέτρια δυναμική στην προβλεπτική ικανότητα του δείκτη στην συνολική υπερφόρτωση υγρών (96 ώρες νοσηλείας AUC: 0,64). Στην παρούσα μελέτη δεν αναδείχθηκε ικανότητα πρόβλεψης του θετικού ισοζυγίου υγρών από τον RAI.

6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί αναδρομική μονοκεντρική μελέτη σε ηλεκτρονικό αρχείο της ΜΕΘΠ του ΠαΓΝΗ, οπότε φέρει όλους τους περιορισμούς μελέτης παρόμοιας κατηγορίας. Η τιμής της sCr αναφοράς όλων των ασθενών υπολογίσθηκε με βάση την εξίσωση Schwarz, (revised Schwarz formula, 2009) ενώ σε πολλές παρόμοιες μελέτες χρησιμοποιούνταν η χαμηλότερη τιμή κρεατινίνης του ασθενούς μέχρι 3 μήνες προ της εισαγωγής του στην ΜΕΘΠ και μόνο σε περίπτωση έλλειψης αυτού του δεδομένου χρησιμοποιούνταν η εν λόγω εξίσωση. Το δείγμα ήταν μικρό και δεν συμπεριέλαβε ικανό αριθμό παιδιών με ΟΝΒ ιδιαίτερα σοβαρού βαθμού. Τέλος δεν χρησιμοποιήθηκε η διορθωμένη τιμή κρεατινίνης του ορού σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης υγρών γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για απώλεια περιστατικών με ΟΝΒ.

7. ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη έρχεται να αναδείξει την αξία του RAI ως ένα χρήσιμο εργαλείο εντοπισμού των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης ONB και υπερφόρτωσης υγρών, αλλά και γενικότερα να στρέψει το βλέμμα των θεράποντων στους «επίφοβους ασθενείς», εφόσον η θετικοποίηση του δείκτη συσχετίστηκε συνολικά με δυσμενή έκβαση των εν λόγω ασθενών. Η διεθνής βιβλιογραφία παρουσιάζει περιορισμένο αριθμό ερευνών στο συγκεκριμένο αντικείμενο επομένως τίθεται η ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων μελετών για την αξιολόγηση του RAI.

Τα αποτελέσματα μας βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά των υπολοίπων στην βιβλιογραφία και οι τυχόν αποκλίσεις αποδίδονται στο περιορισμένο αριθμό ασθενών που υπέστησαν ONB ιδιαίτερα σοβαρού βαθμού. Θα ήταν αξιόλογο να αυξηθεί το δείγμα της παρούσας μελέτης για την διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Εξίσου αναγκαία κρίνεται η εισαγωγή του δείκτη στην κλινική πράξη της ΜΕΘΠ ΠαΓΝΗ και αξιολόγηση της επίδοσής του στην πορεία και έκβαση των ασθενών. Κατά την εισαγωγή του στην κλινική πράξη της ΜΕΘΠ αξίζει να διερευνηθεί το ενδεχόμενο του καθημερινού υπολογισμού του δείκτη και της πιθανής συνεισφοράς αυτής της πληροφορίας στην φαρέτρα των θεράποντων, όπως και το ενδεχόμενο συναξιολόγησής του με διάφορους υποψήφιους βιοδείκτες.

Τέλος θα ήταν χρήσιμη η διεξαγωγή παρόμοιων μελετών σε άλλες ΜΕΘΠ της χώρας, η διεξαγωγή μιας πολυκεντρικής μελέτες και η σύγκριση των αποτελεσμάτων που θα έδινε μια πιο ξεκάθαρη εικόνα στην αξιολόγηση του RAI.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά ο θετικός δείκτης Renal Angina Index (RAI), φαίνεται να συσχετίζεται ανεξάρτητα με την επικείμενη οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) και υπερφόρτωση των υγρών στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς. Η προβλεπτική του ικανότητα στην ανάπτυξη ΟΝΒ 3 μέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘΠ φάνηκε να είναι καλή αλλά χωρίς να υπερτερεί έναντι των παραδοσιακών δεικτών. Δεν παρουσιάστηκε προγνωστική ικανότητα του RAI στην υπερφόρτωση υγρών. Ο θετικός δείκτης νεφρικής ισχαιμίας συσχετίστηκε θετικά με προδιαθεσικούς παράγοντες ΟΝΒ (μηχανικός αερισμός, αγγειοσυσπαστικά), δείκτες βαρύτητας νόσου, κλινικούς δείκτες ΟΝΒ, πολυοργανικής ανεπάρκειας και υπερφόρτωσης υγρών, και δείκτες έκβασης, όπως η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ και στο νοσοκομείο συνολικά.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2011. 1091 p.

2. Definition of kidney - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 11]. Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/kidney

3. Kidney Anatomy & Nephron Filtration Diagram | Kidney anatomy, Basic anatomy and physiology, Medical anatomy [Internet]. Pinterest. [cited 2022 Sep 11]. Available from: https://www.pinterest.com/pin/92183123610101339/

4. Kwiatkowski DM, Sutherland SM. Acute kidney injury in pediatric patients. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017 Sep;31(3):427–39.

5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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 Aug;8(4):R204-212.

6. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int. 2007 Dec;71(10):1028–35.

7. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol. 2005 Nov;16(11):3365–70.

8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care. 2007 Mar 1;11(2):R31.

9. Deep A, Goldstein SL, editors. Critical Care Nephrology and Renal Replacement Therapy in Children. 1st ed. 2018 edition. Springer; 2018. 848 p.

10. Lopes J, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review. Clinical Kidney Journal. 2013 Jan 30;6:8–14.

11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-184.

12. Goldstein SL. A New Pediatric AKI Definition: Implications of Trying to Build the Perfect Mousetrap. JASN. 2018 Sep 1;29(9):2259–61.

13. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Apr 7;10(4):554–61.

14. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL, AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. N Engl J Med. 2017 Jan 5;376(1):11–20.

15. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol. 2009 Feb;24(2):253–63.

16. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. Pediatrics. 2006 Sep;118(3):e786-791.

17. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, Schaffzin JK, Bucuvalas J, Bracke T, et al. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. Pediatrics. 2013 Sep;132(3):e756-767.

18. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Oct;8(10):1661–9.

19. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015 Aug;41(8):1411–23.

20. McGregor TL, Jones DP, Wang L, Danciu I, Bridges BC, Fleming GM, et al. Acute Kidney Injury Incidence in Noncritically Ill Hospitalized Children, Adolescents, and Young Adults: A Retrospective Observational Study. Am J Kidney Dis. 2016 Mar;67(3):384–90.

21. Joyce EL, Kane-Gill SL, Priyanka P, Fuhrman DY, Kellum JA. Piperacillin/Tazobactam and Antibiotic-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. J Am Soc Nephrol. 2019 Nov;30(11):2243–51.

22. Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Identifying High-Risk Medications Associated with Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Pharmacoepidemiologic Evaluation. Paediatr Drugs. 2017 Feb;19(1):59–67.

23. Alobaidi R, Basu RK, DeCaen A, Joffe AR, Lequier L, Pannu N, et al. Fluid Accumulation in Critically Ill Children. Crit Care Med. 2020 Jul;48(7):1034–41.

24. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2018 Mar 1;172(3):257–68.

25. Gist KM, Selewski DT, Brinton J, Menon S, Goldstein SL, Basu RK. Assessment of the Independent and Synergistic Effects of Fluid Overload and Acute Kidney Injury on Outcomes of Critically Ill Children. Pediatr Crit Care Med. 2020 Feb;21(2):170–7.

26. Al-Lawati ZH, Sur M, Kennedy CE, Akcan Arikan A. Profile of Fluid Exposure and Recognition of Fluid Overload in Critically Ill Children. Pediatr Crit Care Med. 2020 Aug;21(8):760–6.

27. Devarajan P, Basu RK. Sepsis-associated acute kidney injury - is it possible to move the needle against this syndrome? J Pediatr (Rio J). 2017 Feb;93(1):1–3.

28. Pundzienė B, Dobilienė D, Rudaitis S. Acute kidney injury in pediatric patients: experience of a single center during an 11-year period. Medicina (Kaunas). 2010;46(8):511–5.

29. Plötz FB, Hulst HE, Twisk JWR, Bökenkamp A, Markhorst DG, van Wijk JAE. Effect of acute renal failure on outcome in children with severe septic shock. Pediatr Nephrol. 2005 Aug;20(8):1177–81.

30. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Kidney Int. 2019 Nov;96(5):1083–99.

31. Odum JD, Wong HR, Stanski NL. A Precision Medicine Approach to Biomarker Utilization in Pediatric Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. Front Pediatr. 2021;9:632248.

32. Deep A, Goldstein S. Critical Care Nephrology and Renal Replacement Therapy in Children. Critical Care Nephrology and Renal Replacement Therapy in Children. 2018.

33. Lehr AR, Rached-d'Astous S, Barrowman N, Tsampalieros A, Parker M, McIntyre L, et al. Balanced Versus Unbalanced Fluid in Critically Ill Children: Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr Crit Care Med. 2022 Mar 1;23(3):181–91.

34. He FF, Wang YM, Chen YY, Huang W, Li ZQ, Zhang C. Sepsis-induced AKI: From pathogenesis to therapeutic approaches. Front Pharmacol. 2022;13:981578.

35. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet. 2005 Apr 2;365(9466):1231–8.

36. Kapalavai SK, Ramachandran B, Krupanandan R, Sadasivam K. Usefulness of Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Predictor of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. Indian J Crit Care Med. 2022 Dec;26(5):634–8.

37. Goldstein SL, Krallman KA, Schmerge A, Dill L, Gerhardt B, Chodaparavu P, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin rules out nephrotoxic acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol. 2021 Jul 1;36(7):1915–21.

38. Gavrilovici C, Duşa CP, Mihai CT, Spoială EL, Stârcea IM, Iliescu-Halitchi CO, et al. uNGAL Predictive Value for Serum Creatinine Decrease in Critically Ill Children. Healthcare (Basel). 2022 Aug 19;10(8):1575.

39. Goldstein SL, Krallman KA, Kirby C, Roy JP, Collins M, Fox K, et al. Integration of the Renal Angina Index and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Improves Severe Acute Kidney Injury Prediction in Critically Ill Children and Young Adults. Kidney Int Rep. 2022 Aug;7(8):1842–9.

40. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2009 Dec;54(6):1012–24.

41. Fuhrman D. The use of diagnostic tools for pediatric AKI: applying the current evidence to the bedside. Pediatr Nephrol. 2021 Nov;36(11):3529–37.

42. Fazel M, Sarveazad A, Mohamed Ali K, Yousefifard M, Hosseini M. Accuracy of Urine Kidney Injury Molecule-1 in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020 Apr 5;8(1):e44.

43. Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. Nephrol Dial Transplant. 2008 Feb;23(2):566–72.

44. Huang H, Lin Q, Dai X, Chen J, Bai Z, Li X, et al. Derivation and validation of urinary TIMP-1 for the prediction of acute kidney injury and mortality in critically ill children. J Transl Med. 2022 Feb 23;20(1):102.

45. Chen J, Sun Y, Wang S, Dai X, Huang H, Bai Z, et al. The effectiveness of urinary TIMP-2 and IGFBP-7 in predicting acute kidney injury in critically ill neonates. Pediatr Res. 2020 May;87(6):1052–9.

46. Gist KM, Goldstein SL, Wrona J, Alten JA, Basu RK, Cooper DS, et al. Kinetics of the cell cycle arrest biomarkers (TIMP-2*IGFBP-7) for prediction of acute kidney injury in infants after cardiac surgery. Pediatr Nephrol. 2017 Sep;32(9):1611–9.

47. Westhoff JH, Tönshoff B, Waldherr S, Pöschl J, Teufel U, Westhoff TH, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP-2) • Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) Predicts Adverse Outcome in Pediatric Acute Kidney Injury. PLoS One. 2015;10(11):e0143628.

48. El-Khoury JM. Nephrocheck®: Checkmate or reality check? Ann Clin Biochem. 2021 Jan 1;58(1):3–5.

49. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. JAMA Network Open. 2020 Oct 6;3(10):e2019209.

50. Raina R, Sethi SK, Mawby I, Datla N, Kumar N, Agarwal N, et al. Re-evaluating Renal Angina Index: An Authentic, Evidence-Based Instrument for Acute Kidney Injury Assessment: Critical Appraisal. Front Pediatr. 2021;9:682672.

51. Ruas AFL, Lébeis GM, de Castro NB, Palmeira VA, Costa LB, Lanza K, et al. Acute kidney injury in pediatrics: an overview focusing on pathophysiology. Pediatr Nephrol. 2022 Sep;37(9):2037–52.

52. Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. Crit Care. 2015 Feb 27;19:93.

53. Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Dec;5(5):943–9.

54. Ricci Z. A renal angina index to overcome the silence of the kidneys. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Feb;2(2):83–4.

55. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. Kidney Int. 2014 Mar;85(3):659–67.

56. Basu RK, Kaddourah A, Goldstein SL, AWARE Study Investigators. Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Feb;2(2):112–20.

57. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. Kidney Int. 2014 Mar;85(3):659–67.

58. Gorga SM, Carlton EF, Kohne JG, Barbaro RP, Basu RK. Renal angina index predicts fluid overload in critically ill children: an observational cohort study. BMC Nephrol. 2021 Oct 11;22(1):336.

59. Ribeiro-Mourão F, Vaz AC, Azevedo A, Pinto H, Silva MJ, Jardim J, et al. Assessment of the renal angina index for the prediction of acute kidney injury in patients admitted to a European pediatric intensive care unit. Pediatr Nephrol. 2021 Dec 1;36(12):3993–4001.

60. Meena J, Kumar J, Thomas CC, Dawman L, Tiewsoh K, Yadav M, et al. Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers for predicting acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol. 2022 Jun;37(6):1263–75.

61. Cho MH. Pediatric Acute Kidney Injury: Focusing on Diagnosis and Management. Childhood Kidney Diseases. 2020;24(1):19–26.

62. Krishnasamy S, Krishnamurthy S. Management of severe acute kidney injury. Asian Journal of Pediatric Nephrology. 2022 Jan 1;5(1):1.

63. Roy JP, Devarajan P. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. Indian J Pediatr. 2020 Aug;87(8):600–7.

64. Goldstein SL, Mottes T, Simpson K, Barclay C, Muething S, Haslam DB, et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. Kidney Int. 2016 Jul;90(1):212–21.

65. Downes KJ, Cowden C, Laskin BL, Huang YS, Gong W, Bryan M, et al. Association of Acute Kidney Injury With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment Among Hospitalized Children. JAMA Pediatr. 2017 Dec 4;171(12):e173219.

66. Sethi SK, Maxvold N, Bunchman T, Jha P, Kher V, Raina R. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review. Pediatr Nephrol. 2017 Apr;32(4):589–601.

67. Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, Duggan CP, Heyland DK. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. Am J Clin Nutr. 2015 Jul;102(1):199–206.

68. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, Wang M, Day A, Duggan CP, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children--an international multicenter cohort study*. Crit Care Med. 2012 Jul;40(7):2204–11.

69. Peart SY, Zappitelli M. Chapter 204 - Nutrition of Critically Ill Children With Acute Renal Failure. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. Critical Care Nephrology (Third Edition) [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2019 [cited 2022 Nov 24]. p. 1224-1227.e1. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323449427002041

70. Sanchez-de-Toledo J, Perez-Ortiz A, Gil L, Baust T, Linés-Palazón M, Perez-Hoyos S, et al. Early Initiation of Renal Replacement Therapy in Pediatric Heart Surgery Is Associated with Lower Mortality. Pediatr Cardiol. 2016 Apr;37(4):623–8.

71. Dialysis therapies in Acute Kidney Injury for children. Indian Journal of Nephrology. 2020 Jan 7;30(7):79.

72. Sanderson KR, Harshman LA. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU. Curr Opin Pediatr. 2020 Jun;32(3):360–6.

73. Sanderson KR, Harshman LA. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU. Curr Opin Pediatr. 2020 Jun;32(3):360–6.

74. Yap HK, Resontoc LPR. Peritoneal Dialysis in Critically Ill Children. In: Deep A, Goldstein SL, editors. Critical Care Nephrology and Renal Replacement Therapy in Children [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2022 Nov 24]. p. 307–23. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-90281-4_20

75. What is peritoneal dialysis? [Internet]. National Kidney Foundation. 2019 [cited 2023 Feb 14]. Available from: https://www.kidney.org/content/what-peritoneal-dialysis

76. Tolwani A. Continuous Renal-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. N Engl J Med. 2012 Dec 27;367(26):2505–14.

77. de Galasso L, Picca S, Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. Pediatr Nephrol. 2020 May 1;35(5):753–65.

78. Alobaidi R, Morgan C, Goldstein SL, Bagshaw SM. Population-Based Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. Pediatr Crit Care Med. 2020 Jan;21(1):82–91.

79. Hessey E, Morissette G, Lacroix J, Perreault S, Samuel S, Dorais M, et al. Long-term Mortality After Acute Kidney Injury in the Pediatric ICU. Hospital Pediatrics. 2018 May 1;8(5):260–8.

80. Hessey E, Melhem N, Alobaidi R, Ulrich E, Morgan C, Bagshaw SM, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Is Not all Acute: Lessons Over the Last 5 Years. Frontiers in Pediatrics [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 10];9. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.648587

81. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. Pediatr Nephrol. 2020 Feb;35(2):213–20.

82. Hollander SA, Montez-Rath ME, Axelrod DM, Krawczeski CD, May LJ, Maeda K, et al. Recovery From Acute Kidney Injury and CKD Following Heart Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults: A Retrospective Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2016 Aug;68(2):212–8.

83. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. J Pediatr. 2014 Sep;165(3):522-527.e2.

84. Selewski DT, Hyatt DM, Bennett KM, Charlton JR. Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? Curr Opin Pediatr. 2018 Apr;30(2):236–40.

85. Louzada CF, Ferreira AR. Evaluation of the prevalence and factors associated with acute kidney injury in a pediatric intensive care unit. J Pediatr (Rio J). 2021 Aug;97(4):426–32.

86. Sethi SK, Raghunathan V, Shah S, Dhaliwal M, Jha P, Kumar M, et al. Fluid Overload and Renal Angina Index at Admission Are Associated With Worse Outcomes in Critically Ill Children. Front Pediatr. 2018;6:118.

87. Selewski DT, Goldstein SL. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. Pediatr Nephrol. 2018 Jan;33(1):13–24.

88. Basu RK, Kaddourah A, Goldstein SL, AWARE Study Investigators. Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Feb;2(2):112–20.

89. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8(4):R204–12.

90. Selewski DT, Askenazi DJ, Kashani K, Basu RK, Gist KM, Harer MW, et al. Quality improvement goals for pediatric acute kidney injury: pediatric applications of the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. Pediatr Nephrol. 2021 Apr;36(4):733–46.

10.ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Φόρμα καταγραφής δεδομένων

Κωδικός περιστατικού CRITIS: Κωδικός ασθενούς: (ΑΜ ΠαΓΝΗ)

Κλινική νοσηλείας: ΜΕΘΠ ΠαΓΝΗ

Προέλευση ασθενούς στη ΜΕΘ:

(1= ΤΕΠ, 2= Παιδιατρική ΠαΓΝΗ, 3 = Παιδοχειρουργική ΠαΓΝΗ, 4= ΤΕΠ άλλου Νοσοκομείου, 5 = Παιδιατρική άλλου Νοσοκομείου, 6 = άλλο)

Δημογραφικά στοιχεία:

Όνομα:

Φύλο: (1=άρρεν, 2=θήλυ)

Ημερομηνία γέννησης:

Ημερομηνία εισαγωγής στη ΜΕΘΠ:

Ηλικία(έτη):

Σωματομετρικές παράμετροι

Ύψος (cm):

Βάρος σώματος (kg):

Επιφάνεια σώματος (m^2):

Ημερομηνία εξόδου από ΜΕΘΠ:

Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘΠ (ημέρες):

Ημερομηνία εξόδου από ΠαΓΝΗ:

Διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο(ημέρες):

Κλινικές παράμετροι:

Προηγούμενη νεφρική νόσος: (1=ναι, 2=όχι)

Συνοσυρρότητα: (1=ναι, 2=όχι)

Εάν ναι: (1. Αναπνευστικό 2. Νευρολογικό (πχ εγκεφαλική παράλυση, επιληψία) 3.Αιματολογικό/ογκολογικό 4. Σύνδρομο 5. Άλλο)

Αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘΠ: 1. Καρδιολογικό

2. Νεφρολογικό

3. Τραύμα

4. Σήψη

5. Γαστρεντερικό

6. Αιματολογικό

7. Άλλο

8. Συνδυασμός

Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγούς οργάνου: (1=ναι, 2=όχι)

Αντιυπερτασικά (ημέρες):

Αγγειοσυσπαστικά (ημέρες):

Status ενυδάτωσης: (1=υποβολαιμία, 2=ευβολαιμία, 3=υπερβολαιμία, 4=shock)

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

(Αξιολόγηση status ενυδάτωσης με βάση των κάτωθι πίνακα)

Status ενυδάτωσης	Υποβολαιμία	Ευβολαιμία	Υπερβολαιμία	Shock
Εμφάνιση	Όψη πάσχοντος	Καλή		Χλωμός, ληθαργικός, δικτυωτή πελίδνωση
Αναπνοές	Κφ ή αυξημένες	Κφ		Αυξημένες
Καρδιακός ρυθμός	Κφ ή αυξημένος	Κφ	Καλπαστικός	Αυξημένος αρχικά-μετά ελάττωση (προθανάτιο σημείο)
Περιφερικές σφύξεις	Κφ	Κφ		Ασθενείς (νηματοειδής σφυγμός)

Χρόνος τριχοειδ. Επαναπλήρωσης	Κφ ή παρατεταμένος	Κφ		παρατεταμένος
Αρτηριακή πίεση	Κφ	Κφ	Υπέρταση ΑΠ>95η ΕΘ <13 ετών και ΑΠ>130/80mmHg >13 ετών	Υπόταση ΑΠ<5η ΕΘ
Σπαργή δέρματος	Ελαττωμένη	Κφ	-	-
Διούρηση	Ελαττωμένη	Κφ	-	Ελαττωμένη
Διάυγεια	Ήπια διαταραχή (διέγερση-ληθαργικότητα)	Κφ	-	Ελαττωμένο επίπεδο συνείδησης
Μάτια	Εισέχουν- πηγή εισέχουσα	Κφ	-	-
Βλεννογόνοι	Ξηροί	Έφυγροι	-	-
Θερμοκρασία άκρων	Ζεστά	Ζεστά	-	Ψυχρά
Πίεση σφαγίτιδας	-	-	Αυξημένη	-
Ήπαρ	αψηλάφητο	Αψηλάφητο	Διογκωμένο-ψηλαφητό	-
Ακρόαση πνευμόνων	Κφ	Κφ	Τρίζοντες-υγροί ρόγχοι πνευμόνων	-
Οιδήματα	Όχι	Όχι	Ναι	-
Βάρος	Χωρίς αύξηση	Χωρίς αύξηση	Αυξημένο	-

Δείκτες βαρύτητας νόσου:

PIM 3:

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Χρήση μηχανικού αερισμού: (1=ναι, 2= όχι)

Διάρκεια μηχανικού αερισμού (ημέρες):

PaO2/FiO2 (mmHg):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Εργαστηριακές παράμετροι:

Ph:

Εισαγωγή:12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

pO2(mmHg):

Εισαγωγή:12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

pCO2(mmHg):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Lac(mg/dl):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Urea(mg/dl):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

BE :

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Na (mEq/L):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

K^+ (mEq/L):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Cl^-(mEq/L):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h

$HCO3^-$ (mEq/L):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

AG (mEq/L): {Na-(Cl+HCO3)}:

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

CRP (mg/L):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

κ/α αίματος θετική:

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

sCr (mg/dl):

Baseline:

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

sCr /sCr baseline:

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

eGFR (ml/min/1,73m^2): (eGFR= 0,413 x L (m)/120, revised Schwarz formula)

Baseline:

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Διούρηση(ml/kg/h):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

KDIGO staging (σταδιοποίηση ΟΝΒ):

(1=όχι ΟΝΒ 2=Στάδιο 1 3= Στάδιο 2 4=Στάδιο 3)

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Πίνακας σταδιοποίησης ΟΝΒ κατά KDIGO

1	Increase in sCr ≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L) within 48 hours; or
2	Increase in sCr ≥1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
3	Urine volume <0.5 mL/kg/h for 6 hours.

AKI is *staged for severity* according to the following criteria

Stage 1	1.5–1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L) absolute increase in sCr	Urine volume <0.5 mL/kg/h for 6–12 hours
Stage 2	sCr ≥2.0–2.9 times baseline	Urine volume <0.5 mL/kg/h for ≥12 hours
Stage 3	sCr ≥3.0 times from baseline OR Increase in sCr to ≥4.0 mg/dL(≥353.6 μmol/L) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients <18 years, decrease in eGFR to <35 mL/min per 1.73 m^2	Urine volume <0.3 mL/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

sCr=serum creatinine, eGFR= estimated glomerular filtration rate

FO%: [(Cumulative daily fluid intake from all sources (L)– cumulative daily output from all sources (L)/PICU admission weight (Kg)]× 100%

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Total fluid overload 96h: [(Total fluid intake (L) – total fluid output (L)]/ PICU admission weight (Kg)]x 100

Renal angina index (RAI):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

[110]

Υπολογισμός RAI score:

Παράγοντες κινδύνου	Σκορ
Κριτήρια	
Παραπομπή στη μονάδα εντατικής θεραπείας	1
Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή αιμοποιητικών κυττάρων	3
Μηχανική υποστήριξη της αναπτνοής ή χρήση αγγειοσυσπαστικών ή και τα δύο	5

Νεφρική βλάβη		
SCr σε σχέση με την τιμή αναφοράς	**Ισοζύγιο υγρών (FO%)**	**Σκορ**
Ελάττωση ή χωρίς μεταβολή	<5%	1
>1x-1,49x	5-10%	2
1,5x – 1,99x	11-15%	4
>2 x	>15%	8

Ρίσκο x βλάβη

Σκορ: 1-40

Νεφρικη ισχαιμία (+) αν RAI>8

Λοίμωξη: (1= ναι, 2=όχι)

Αν ναι: (1=αναπνευστικό, 2= ΚΝΣ, 3=BSI, 4=SSI, 5= ενδοκοιλιακών οργάνων, 6=σήψη)

Θεραπευτικές παρεμβάσεις:

CRRT(ημέρες):

PD(ημέρες):

Χορήγηση διουρητικών συστηματικά: (1= ναι, 2=όχι)

Αν ναι διάρκεια (ημέρες):

Διουρητικά έγχυση: (1= ναι, 2=όχι)

Αν ναι διάρκεια (ημέρες):

Χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών:

(1= N/S, 2= plasmalyte, 3= costumized D/W 5%, 4=RL, 5= NaCl 15%(meq/kg))

[111]

Ποσότητα χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών σε ml:

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Ποσότητα χορήγησης συνολικών ενδοφλέβιων υγρών σε ml(καταστολή, ορός, αντιβιοτικά, φάρμακα IV):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Ποσότητα χορήγησης συνολικών υγρών σε ml(συνολική ποσότητα ενδοφλέβιων + Levin):

Εισαγωγή: 12h: 24h: 48h: 72h: 96h:

Δείκτες έκβασης:

Πολυοργανική ανεπάρκεια: (1=ναι, 2=όχι)

Ανάγκη για CRRT μετά την έξοδο: (1= ναι , 2=όχι)

Ανάγκη για PD μετά την έξοδο: (1=ναι , 2= όχι)

Θάνατος: (1=ναι, 2=όχι)

sCr εξόδου(mg/dl):

sCr εξόδου/sCr baseline:

Διούρηση (έξοδος) (ml/kg/hour):

KDIGO (εξόδου): (1=όχι ΟΝΒ 2=Στάδιο 1 3= Στάδιο 2 4=Στάδιο 3)