

# Акутно оштећење бубрега код деце

Амира Пецо-Антић<sup>1,2</sup>, Душан Париповић<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Нефролошко одељење, Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Акутно оштећење бубрега (АОБ) је последица наглог смањења (за више од 25%) или престанка функције бубрега. Овај термин заменио је ранији назив „акутна инсуфицијенција бубрега“, јер је доказано да и мали степен АОБ може проузроковати далекосежне последице по здравље људи. Савремене класификације АОБ се заснивају на промени нивоа креатинина у серуму и диурезе. У развијеним земљама АОБ најчешће настаје због реналне исхемије, нефротоксина и сепсе, а не због (примарних) дифузних болести бубрега, као што су гломерулонефритис, интерстицијски нефритис, реноваскуларне болести и хемолитичко-уремички синдром. Главни фактори ризика за АОБ изазвано у болничким условима су механичка вентилација, примена вазоактивних супстанци, трансплантација матичних ћелија и хиперволемија резистентна на диуретике. Преренално АОБ и паренхимско АОБ (раније познато као акутна тубулска некроза) заједно чине две трећине свих узрока АОБ. Одређивање диурезе и концентрације креатинина у серуму нису рани показатељи АОБ. Потенцијални рани биомаркери АОБ су: липокалин везан за желатиназу неутрофила (NGAL), цистатин Ц, молекул-1 акутног оштећења бубрега (KIM-1) и интерлеукини 6, 8 и 18, те везујући протеин масних киселина у јетри (L-FABP). Рана дијагноза болести, пре пораста нивоа креатинина у серуму, важна је за правовремену терапију и излечење болесника. Лечење АОБ усмерено је на нормализацију водено-електролитног статуса, корекцију ацидозе и крвног притиска. С обзиром на то да је хиперволемија резистентна на диуретску и инотропну стимулацију удружена с лошим исходом, не треба одлагати почетак дијализе. Стопа смртности од АОБ је највећа код критично болесне деце која имају слабост више органа и код хемодинамски нестабилних болесника.

**Кључне речи:** акутно оштећење бубрега; акутна тубулска некроза; деца

## УВОД

Акутно оштећење бубрега (АОБ) је клиничко стање које је последица наглог, потенцијално реверзибилног смањења или престанка функције бубрега, које се развија током 48 часова од штетног дејства на оба бубрега или на једини функционалан бубрег. Овај термин је заменио ранији, крајње рестриktиван назив „акутна инсуфицијенција бубрега“, јер је доказано да и мали степен АОБ може проузроковати далекосежне последице по здравље људи [1, 2]. Повећање концентрације креатинина у серуму од само 26,5  $\mu\text{mol/l}$  (0,3  $\text{mg/l}$ ) код деце са декомпензованом слабешћу срца повећава ризик од смртног исхода седам пута [2].

Савремене класификације АОБ (RIFLE и AKIN) заснивају се на промени нивоа креатинина у серуму и диурезе у односу на њихове почетне, односно нормалне вредности [3, 4]. Значајна модификација критеријума AKIN у односу на класификацију RIFLE укључује следеће: а) критеријуми исхода – губитак функције и терминална инсуфицијенција бубрега (ТИБ) – не наводе се, а тежина АОБ се означава стадијумима од 1 до 3; б) стадијум 1 је проширен увођењем повећања нивоа креатинина у серуму за најмање 0,3  $\text{mg/dl}$  (26,5  $\mu\text{mol/l}$ ) онда када је повећање креатинина у серуму мање од 50% у односу на његове почетне вредности; в) временски

интервал за прву процену било којег стадијума АОБ је 48 сати; и г) болесници лечени било којим видом замене функције бубрега сврставају се међу болеснике с обољењем стадијума 3 без обзира на вредности креатинина у серуму или диурезе [5]. За децу се користе модификовани критеријуми pRIFLE и AKIN (Табела 1) [5, 6], а функција бубрега се процењује на основу концентрација креатинина у серуму или израчунатог клиренса креатинина по Шварцовој (Schwartz) формули [7]. Тежина АОБ се означава скоровима зависно од повећања нивоа креатинина у серуму (стадијум 1, 2 или 3), односно смањења клиренса креатинина (ризик <25%; оштећење <50%; слабост <75%). Слабост бубрега која траје дуже од три недеље, односно четири месеца означава се као губитак функције бубрега, односно као ТИБ.

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Епидемиологија АОБ код деце зависи од узраста, од тога да ли је испитана у општој педијатријској популацији (оАОБ) или код хоспитализованих болесника (хАОБ), те од региона и временског раздобља у којем је изучавана. Највећа је у првом месецу, односно у првој години по рођењу, тј. прогресивно се смањује са повећањем узраста детета [8]. У неразвијеним земљама инциденција

## Correspondence to:

Amira PECO-ANTIĆ  
Univerzitetска дечја клиника  
Тiršова 10, 11000 Beograd  
Srbija  
amirapecoantic@yahoo.com

**Табела 1.** Класификације акутног оштећења бубрега код деце [5, 6]  
**Table 1.** Classification of acute kidney injury in children [5, 6]

Класификација Радне групе за акутно оштећење бубрега (AKIN) Acute Kidney Injury Network classification (AKIN)	Критеријуми за креатинин у серуму Serume creatinine criteria	Критеријуми за диурезу Urine output criteria
Стадијум 1 Stage 1	$\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ ( $26,5 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ) или пораст $1,5\text{--}1,99 \times$ базални $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ ( $26,5 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ) or increased $1.5\text{--}1.99 \times$ basal	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ за 6 часова $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ during 6 hours
Стадијум 2 Stage 2	$\geq 2\text{--}2,99 \times$ базални $\geq 2\text{--}2.99 \times$ basal	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ за 12 часова $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ during 12 hours
Стадијум 3 Stage 3	$\geq 3 \times$ базални или $\geq 4 \text{ mg/dl}$ ( $354 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ) с акутним порастом од најмање $0,5 \text{ mg/dl}$ ( $44 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ) $\geq 3 \times$ basal or $\geq 4 \text{ mg/dl}$ ( $354 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ) with acute rise of $\geq 0.5 \text{ mg/dl}$ ( $44 \text{ }\mu\text{mol/l}$ )	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ за 24 часа или анурија за 12 часова $< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ during 24 hours or anuria during 12 hours
Педијатријска модификација RIFLE (pRIFLE) Pediatric RIFLE (pRIFLE)	Критеријуми за израчунати клиренс креатинина Estimated glomerular filtration rate criteria	Критеријуми за диурезу Urine output criteria
Ризик Risk	Смањен за 25% Decreased $> 25\%$	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ за 8 часова $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ during 8 hours
Оштећење Injury	Смањен за 50% Decreased $> 50\%$	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ за 16 часова $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ during 16 hours
Слабост Failure	Смањен за 75% или $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ Decreased $> 75\%$ or $< 35 \text{ ml/min/1.73 m}^2$	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ за 24 часа или анурија за 12 часова $< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ during 24 hours or anuria during 12 h
Губитак Loss	Стална слабост дуже од четири недеље Complete loss for more than four weeks	
Терминална инсуфицијенција бубрега End-stage renal disease	Стална слабост дуже од четири месеца Complete loss for more than four months	

оАОБ је већа од инциденције хАОБ, а узроци су најчешће инфекције (попут тропских инфекција маларије и лептоспирозе), гастроинтестинални дијарејални поремећаји, штетни утицаји спољашње средине (уједи змија) и акутни гломерулонефритис [9, 10]. У развијеним земљама инциденција хАОБ је вишеструко већа код болесника који се болнички лече; у јединицама интензивне неге (ЈИН) учесталост АОБ је 2,5–4,5% [11, 12], а код критично болесне деце која су на механичкој вентилацији и примају барем један вазоактивни лек она достиже 82% [5]. Инциденција најтежих облика АОБ, због којих је потребна примена дијализе, код критично болесне деце је 10–15% [6, 8], а код деце која су подвргнута кардиопулмоналној операцији 5–33%, зависно од тежине примарне болести, односно операције која се примењује [13]. За разлику од периода пре двадесет и више година, када су најзначајнији узроци били хемолитичко-уремички синдром (ХУС), друге примарне болести бубрега, сепса и опекотине [14, 15], данас у развијеном делу света АОБ најчешће настаје због реналне исхемије, нефротоксина, сепсе, тј. последица је системске болести или њеног лечења, а не примарне болести бубрега [8, 16, 17, 18]. Учесталост АОБ стеченог у болничким условима, а нарочито у ЈИН, у периоду 1980–2004. године повећала се више од девет пута, највероватније услед интензивнијег лечења критично болесне деце [17]. Главни фактори ризика за АОБ су механичка вентилација, употреба вазоактивних супстанци, трансплантација матичних ћелија и хиперволемија резистентна на диуретике [19]. АОБ после примене контрастних радиолошких процедура је често код хоспитализованих болесника [20].

## ВРСТЕ АКУТНОГ ОШТЕЋЕЊА БУБРЕГА

Према вредностима диурезе, АОБ се дели на олигуријско (диуреза  $< 1 \text{ ml/kg/h}$  код деце млађе од годину дана, а  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  код старије деце) и неолгуријско (очувана диуреза, јавља се код око 20% АОБ), а према етиопатогенези на преренално, ренално и постренално (Табела 2). Преренално АОБ је патофизиолошки подељено на фазу хипоперфузије и фазу успостављене исхемије бубрега. Захваљујући васкуларним и ћелијским механизмима адаптације, интегритет ћелија и функције тубула су очувани током пререналне азотемије. Ренално АОБ одликује морфолошко и функционално оштећење бубрега. Настаје услед дејства нефротоксичних или исхемијских етиолошких агенаса и других дифузних паренхимских болести бубрега (гломерулонефритиси, реноваскуларне болести, тромботичка микроангиопатија, тубулоинтерстицијумски нефритиси, итд). Најчешћи представник (90%) реналног АОБ је паренхимско АОБ, у којем ренална исхемија или нефротоксини изазивају морфолошко и функционално оштећење тубула, због чега је традиционално познато под називом „акутна тубулска некроза“. Преренално и паренхимско АОБ заједно доприносе две трећине свих узрока АОБ код деце.

## Исхемијско-паренхимско акутно оштећење бубрега

Исхемијско-паренхимско АОБ је најчешћи облик реналног АОБ код деце. Резултат је сложеног процеса у

**Табела 2.** Подела акутног оштећења бубрега према етиопатогенези  
**Table 2.** Classification of acute kidney injury based on etiopathogenesis

Акутно оштећење бубрега Acute kidney injury	Подела Classification
Преренално (хипоперфузија бубрега), код 60% болесника Prerenal (renal hypoperfusion), in 60% of patients	Хиповолемија због екстрареналних губитака (гастроинтестинални губици, опекотине, крварења, трећи простор) и реналних губитака ( <i>diabetes insipidus</i> , реналне тубулске болести) Hypovolemia due to extrarenal losses (gastrointestinal loss, burn, bleeding, third space) and renal losses ( <i>diabetes insipidus</i> , renal tubular disorders)
	Смањен минутни волумен срца (слабост срца, перикардитис, кардијална тампонада) Decreased cardiac output (heart failure, pericarditis, cardiac tamponade)
	Хипоалбуминемија (акутна фаза нефротског синдрома, инсуфицијенција јетре) Hypoalbuminemia (acute phase of nephrotic syndrome, liver failure)
Ренално, код 35% болесника Renal, in 35% of patients	Паренхимско акутно оштећење бубрега Parenchymal acute kidney injury
	Хемолитичко-уремијски синдром Hemolytic uremic syndrome
	Гломерулонефритис/рапидно прогресивни гломерулонефритис (постинфективни гломерулонефритис, лупус нефритис, Хенох–Шенлајнов нефритис, мембранопролиферативни гломерулонефритис, IgA нефропатија, грануломатозни полиангиитис, микроскопски полиангиитис, Гудпастанов синдром) Glomerulonephritis/rapid progressive glomerulonephritis (postinfective glomerulonephritis, lupus nephritis, Henoch–Schönlein nephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, IgA nephropathy, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, Goodpasture syndrome)
	Тубулоинтерстицијски нефритиси Tubulointerstitial nephritis
	Реноваскуларно обољење – оба бубрега или солитарног бубрега (стеноза, ренална или артеријска венска тромбоза) Renovascular diseases, bilateral or in solitary kidney (stenosis, renal or arterial venous thrombosis)
	Тромботичка микроангиопатија Thrombotic microangiopathy
Постренално (опструкција), код 5% болесника Postrenal (obstruction), in 5% of patients	Опструкција солитарног бубрега (урођена стеноза, нефролитијаза, крварење, тумор) Solitary kidney obstruction (congenital stenosis, nephrolithiasis, bleeding, tumor)
	Обострана опструкција уретера (тумор, калкулус) Bilateral ureteral obstruction (tumor, calculus)
	Опструкција уретре (валвула, фимоза, тумор, стеноза, после операције) Urethral obstruction (posterior valve, phimosis, tumor, stenosis, after surgery)
	Опструкција бешике (камен, крвни угрушци, неурогена бешика, тумор) Bladder outlet obstruction (calculus, blood clots, neurogenic bladder, tumor)

којем су поремећена ренална хемодинамика (ренална хипоперфузија и хипоксија), оштећење тубула и запаљење међусобно снажно условљени. Мада је оштећење тубула главни догађај у исхемијско-паренхимском АОБ, све је већи број доказа да додатни механизми, укључујући оштећење и дисфункцију васкуларног ендотела, доприносе патогенези овог облика АОБ [21]. С клиничког становишта, паренхимско АОБ се може поделити на почетну и екстензивну фазу исхемије, фазу одржавања и фазу опоравка. Почетна фаза настаје када иницијални исхемијски догађај доведе до критичног смањења аденозинтрифосфата у ћелијама тубула бубрега с последичним брзим развојем деструктивних структурних, функционалних и инфламаторних промена. Ћелије тубула пролазе кроз деполаризацију, латална или сублатална оштећења цитоскелета, одвајају се од базалне мембране и могу да запуше лумен тубула. Ове промене су највише испољене у S1–S3 сегменту проксималних тубула, метаболички најактивнијем и, према потрошњи кисеоника, најзахтевнијем делу тубула. Активација епителних и ендотелних ћелија у раној почетној фази стимулише активност хемокина и цитокина, попут интерлеукина (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*), хемотактичних цитокина (*MCP-1*, *IL-8* и *RANTES*) и туморског фактора некрозе алфа (*TNF-α*), што доводи

до развоја инфламационе каскаде на месту исхемије. У екстензивној фази, мада је престао почетни исхемијски догађај, настављају се исхемија и запаљење са даљим пропадањем тубулских ћелија некрозом или апоптозом и погоршањем јачине гломерулске филтрације [21]. Ови догађаји су највише испољени у кортикомедуларној регији, а доминантно су погођене ћелије S3 сегмента проксималних тубула и ћелије дебелог сегмента узлазног крака Хенлеове петље. Кључну улогу у екстензивној фази има васкуларни ендотел малих крвних судова који, услед хипоксије, губи нормалне функције [21]. Последице тога су поремећај васкуларне реактивности са конгестијом перитубулских капилара у медули бубрега, повећана васкуларна пермеабилност с развојем хемоконцентрације и интерстицијског едема, повећана адхеренција и екстравазација леукоцита и поремећај коагулације с настанком тромбоза и стимулацијом запаљења. Реперфузиони, оксидоредукциони процеси преко хидроген-пероксида, супероксида, реактивних хидрогених радикала и пероксинитрита, такође доприносе оштећењу ткива. За време фазе одржавања ћелије пролазе кроз фазу дедиференцијације, миграције и пролиферације. У фази опоравка се редиференцијацијом и реполаризацијом успоставља ћелијски и функционални интегритет тубулских ћелија.

## Паренхимско акутно оштећење бубрега услед дејства нефротоксина

Различити нефротоксични лекови могу изазвати паренхимско АОБ зависно од узраста детета, фармакокинетики, основне болести, дозе и удружене терапије (Табела 3) [22]. АОБ као последица нефротоксина бележи се у 16% свих облика АОБ код деце, а чешће је код деце старијег узраста и адолесцената. Најчешћи узроци су нестероидни антиинфламаторни лекови, антибиотици, амфотерицин Б, антивирусни лекови, инхибитори ангиотензин-конвертирајућег ензима, блокатори калцијумских канала, контрастна средства и цитостатици. За оштећење бубрега су одговорни: констрикција интраареналних крвних судова, оштећење тубулских ћелија, акутни интерстицијумски нефритис и опструкција тубула. Може настати и због рабдомиолизе. Главна терапијска мера је обустава примене нефротоксичног лека. Уз то се врши одговарајућа корекција водено-електролитног дисбаланса. Неуслађени су ставови у погледу ефикасности *N*-ацетилцистеина у превенцији нефропатије изазване радиолошким контрастним средством [23, 24]. Најбоља превенција овог облика нефропатије постиже се интензивном рехидратацијом физиолошким раствором. У лечењу интерстицијумског нефритиса могу се применити кортикостероиди, мада њихова корист није потврђена рандомизираним контролисаним студијама. У већини случајева нефротоксично АОБ је потпуно или делимично реверзibilно.

## КЛИНИЧКА СЛИКА АКУТНОГ ОШТЕЋЕЊА БУБРЕГА

Клиничка слика АОБ зависи од основног обољења и тежине АОБ, односно од водено-електролитног поремећаја и азотемије. Чести су: хиперволемија и артеријска хипертензија, хиперкалијемија, хипокалцемија, хиперфосфатемија и метаболичка ацидоза. Код болесника с најтежим облицима АОБ бележе се: хипотермија, хипотензија, хемодинамска нестабилност која слабо реагује на вазопресорне лекове, олигоанурија која не одговара на диуретике, хиперволемија са више од 10% повећања целокупне воде у телу и врло често дисфункција више органа.

## ДИЈАГНОЗА АКУТНОГ ОШТЕЋЕЊА БУБРЕГА

Традиционално се АОБ дијагностикује одређивањем диурезе и концентрација креатинина у серуму, који, нажалост, нису поуздани показатељи АОБ из следећих разлога: а) олигурија није обавезан знак АОБ јер је оно у више од 25% случајева неоллигуријско; б) ниво креатинина у серуму може да варира у зависности од узраста, пола, мишићне масе, метаболизма и статуса хидратације детета; в) у првих 48 часова ниво креатинина у серуму новорођенчета одражавају мајчине вредности; г) концентрације креатинина у серуму се често неће променити до тренутка када је више од 50% функције бубрега изгубљено; д) при ниским нивоима гломерулске филтрације количина тубулске секреције

**Табела 3.** Механизам дејства нефротоксичних лекова [20]

**Table 3.** Nephrotoxic drugs mechanisms of action [20]

Патофизиолошки механизам Pathophysiologic mechanism	Лекови Drugs
Преренално акутно оштећење бубрега Prerenal acute kidney injury	НСАИЛ, АСЕ-инхибитори, циклоспорин А, норепинефрин, АТРБ, диуретици, интерлеукини, кокаин, митомоцин Ц, естроген, кинин NSAID, ACE inhibitors, cyclosporine A, norepinephrine, ARB, diuretics, interleukins, cocaine, mitomycin C, estrogen, kinin
Паренхимско акутно оштећење бубрега Parenchymal acute kidney injury	Антибиотици (аминогликозиди, цефалоспорици, амфотерицин Б, рифампицин, ванкомицин), НСАИЛ, контрастна средства, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатин, имуноглобулини <i>i.v.</i> , декстран, малтоза, тешки метали Antibiotics (aminoglycosides, cephalosporins, amphotericin B, rifampicin, vancomycin), NSAID, radiocontrast dye, acetaminophen, cyclosporine A, cisplatin, <i>i.v.</i> immunoglobulin, dextran, maltose, heavy metal
Акутни тубулоинтерстицијумски нефритис Acute tubulointerstitial nephritis	Антибиотици (ципрофлоксацин, метицилин, пеницилин Г, ампицилин, цефалоспорици, оксацилин, рифампицин), НСАИЛ, ацетилсалицилна киселина, фенопрофер, напроксен, фенилбутазон, контрастна средства, сулфонамиди, тиазиди, феноитоин, фуросемид, алопуринол, циметидин, омепразол, фениндион Antibiotics (ciprofloxacin, meticillin, penicillin G, ampicillin, cephalosporins, oxacillin, rifampicin), NSAID, acetylsalicylic acid, fenoprofen, naproxen, phenylbutazone, contrasts, sulfonamides, thiazides, fenotoin, furosemide, allopurinol, cimetidine, omeprazole, phenindione
Тубулска опструкција Tubular obstruction	Сулфонамиди, метотрекат, метоксифуран, глафенин, триамтерен, ацикловир, етилен-гликол, инхибитори протеаза Sulfonamides, metotrexate, metoxyflurane, glafenine, triamterene, acyclovir, ethylene glycol, protease inhibitors
Хиперсензитивни ангиитис Hypersensitive angitis	Пеницилин Г, ампицилин, сулфонамиди Penicillin G, ampicillin, sulfonamides
Тромботична микроангиопатија Thrombotic microangiopathy	Митомоцин, циклоспорин А, орална контрацептивна средства Mitomycin, cyclosporine A, oral contraceptives

НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови; АСЕ – ангиотензин-конвертујући ензим; АТРБ – антагонисти рецептора 1 ангиотензина 2  
NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs; ACE – angiotensin-converting enzyme; ARB – angiotensin II receptor antagonist

креатинина се повећава, што доприноси прецењивању функције бубрега. Коначно, током акутних промена у гломерулској филтрацији нивои креатинина у серуму не описују тачно функцију бубрега док се не постигне стални еквilibrium, што захтева период од неколико дана. Експериментална испитивања на животињама су јасно показала да једино рана терапија, започета доста пре пораста концентрације креатинина у серуму, пружа добре изгледе трајног излечења болесника [25]. Потенцијални кандидати раних биомаркера АОБ су: липокалин везан за желатинозу неутрофила (*NGAL*), цистатин Ц, молекул-1 акутног оштећења бубрега (*KIM-1*), *IL-6*, *IL-8* и *IL-18* и везујући протеин масних киселина у јетри (*L-FABP*) [26-30].

## ЛЕЧЕЊЕ

Болесници са благим АОБ се могу лечити у локалним болницама уз консултацију с дечјим нефрологом. Индикације за пријем у регионални центар су олигоанурија, хипертензија, хиперкалијемија, хипонатремија, ацидоза, потреба за трансфузијом крви, односно потреба за брзом дијагностиком (биопсија бубрега) и заменом функције бубрега дијализом [31, 32, 33]. Новорођенчад и прематуре са АОБ треба увек упутити у регионални центар за лечење [34]. Болесници с инсуфицијенцијом више органа се лече у ЈИН [33].

Почетна терапија је усмерена на нормализацију водено-електролитног статуса, корекцију ацидозе, хипокалцемије, хиперфосфатемије и крвног притиска. Што пре треба отклонити примарни узрок АОБ, успоставити перфузију бубрега, поспешити оксигенацију, лечити инфекцију и успоставити одговарајућу исхрану коју треба прилагодити узрасту детета, степenu катаболизма, удруженим болестима, нутритивном статусу и модалитетима дијализе. Најбоља исхрана је ентeрална, али ако она није могућа, врши се одговарајућа парентерална исхрана.

Најуспешнија је терапија која се започне у првим сатима развоја АОБ [19, 33]. Дијализа се примењује када интензивне конзервативне мере нису у стању да контролишу хиперволемију, хиперкалијемију, метаболичку ацидозу и азотемију, односно ако је АОБ последица дејства дијализабилног токсина. Предности и недостаци појединих типова дијализе су приказани у табели 4. Континуирана дијализа (перитонеална или хемодијафилтрација) олакшава контролу водено-електролитног дисбаланса, хемодинамског статуса и исхране ануричног болесника [29]. Мада се хемодијафилтрација све више користе код критичних болесника са сепсом и инсуфицијенцијом више органа, нису сасвим усаглашени ставови о њиховој користи у смањењу инфламаторних цитокина [35, 36].

## НАДЗОР БОЛЕСНИКА

Током АОБ неопходно је брижљиво надгледати болесника, а надзор се за критичне болеснике најбоље врши у ЈИН. Ради процене стања хидратације, примењују се: праћење биланса течности из сата у сат (уносу-губици), свакодневно праћење промене телесне масе (првих дана два пута дневно), праћење индекса резистенције помоћу биоимпеданције, индекса колабирања доње шупље вене, односно централног венског и артеријског крвног притиска, као и централне и периферне телесне температуре. Електролитни и ацидобазни статус се процењује у почетку сваких шест сати, а затим једанпут дневно. Неопходна је свакодневна контрола хематолошког, кардијалног и неуролошког стања, као и чести прегледи мокраће [37].

## ИСХОД ЛЕЧЕЊА

И поред савремене конзервативне и дијализне терапије, стопа морталитета од АОБ је и даље висока (25–79%) [13].

**Табела 4.** Предности појединих облика дијализе  
**Table 4.** Advantages of particular dialysis modalities

Врста дијализе Type of dialysis	Континуирана замена функције бубрега Continuous renal replacement therapy	Перитонеумска дијализа Peritoneal dialysis	Интермитентна хемодијализа Intermittent hemodialysis
Континуирана Continuous	Да Yes	Да, код CAPD Yes, in CAPD	Не No
Хемодинамска стабилност Hemodynamical stability	Да Yes	Да Yes	Не No
Нормалан волуменски статус Normal volume status	Да Yes	Да Yes	Да, интермитентно Yes, intermittent
За примену потребна скупа опрема и обучен медицински тим Required expensive equipment and educated medical team	Да, примењује се у ЈПИН или центру за дијализу Yes, applied in PICU or hemodialysis center	Не No	Да, примењује се у центру за дијализу Yes, applied in dialysis center
Антикоагулантна терапија Anticoagulant therapy	Да (цитрат или хепарин) Yes (citrate or heparin)	Не No	Да (цитрат или хепарин) Yes (citrate or heparin)
Метаболичка контрола Metabolic control	Да Yes	Да Yes	Да, интермитентно Yes, intermittent
Могућа оптимална исхрана Possible optimal nutrition	Да Yes	Не No	Не No

CAPD – циклична перитонеумска дијализа; ЈПИН – јединица педијатријске интензивне неге  
CAPD – continuous ambulatory peritoneal dialysis; PICU – pediatric intensive care unit

Највећа је код деце критичног стања која болују од инсуфицијенције више органа, имају сепсу, на механичкој су вентилацији и код хемодинамски нестабилних, хиперволемичних болесника [36].

Посебна пажња је данас усмерена на проучавање дугорочних компликација АОБ. Поремећаји функције бубрега се јављају код 40% преживеле дијализиране деце [18]; 56,8% преживе 3–5 година, а смртност је највећа у прве две године од развоја АОБ [38]. Највећа преваленција ГИБ (91%) се бележи код оних који су имали примарну бубрежну или уролошку болест [38, 39]. Метаанализа болесника са ХУС показала је морталитет у 0–23% случајева, ГИБ у 0–17%, а комбиновани летални исход и ГИБ у 12% [40]. Учесталост резидуалне протеинурије била је 15%, а хипертензије 10% [40]. У целини, 25% преживелих после ХУС имало је реналне секвеле [40]. Слично је и са онколошким болесницима који су примили вишеструку нефротоксичну терапију. Код 25,2% преживеле деце (од 108) утврђени су поремећаји бубрега или хипертензија [41]. У другој студији скоро половина болесника имала је бар један знак хроничне болести бубрега са смањеном или повећаном јачином гломерулске филтрације [42]. Такође, код 41% болесника после трансплантације матичних ћелија јавља се оштећење бубрега након прве године,

код 31% након друге, а код 11% након седме године [43]. Чак 27% болесника има хроничну болест бубрега после десет година од трансплантације матичних ћелија и тоталне зрачне терапије [44]. Из наведених чињеница јасно проистиче да је неопходно дуготрајно клиничко праћење болесника којима је у детињству дијагностиковано АОБ.

## ЗАКЉУЧАК

АОБ код деце најчешће настаје због реналне исхемије, нефротоксина и сепсе, тј. последица је системске болести или њеног лечења, а не примарне болести бубрега. Стопа смртности од АОБ је висока код критично болесне деце која болују од инсуфицијенције више органа или сепсе, која су на механичкој вентилацији, као и код хемодинамски нестабилних, хиперволемичних болесника. Рана дијагноза болести, пре повећања нивоа креатинина у серуму, важна је за правовремену терапију и излечење болесника. Нови биомаркери АОБ помажу у постављању ране дијагнозе АОБ и правовременом лечењу деце од овог обољења. Неопходно је дуготрајно праћење функције бубрега код преживелих болесника.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8:509-14.
- Price JF, Mott AR, Dickerson HA, Jefferies JL, Nelson DP, Chang AC, et al. Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure: evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9:279-84.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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; 8:R204-12.
- Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:1655-8.
- 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. *Crit Care*. 2007; 11:R31.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis L, Washburn K, Jefferson L, Goldstein S. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007; 71:1028-35.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987; 34:571-90.
- Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45:96-101.
- Olowu WA, Adelusola KA. Pediatric acute renal failure in southwestern Nigeria. *Kidney Int*. 2004; 66:1541-8.
- Sinha R, Nandi M, Tullus K, Marks SD, Taraphder A. Ten-year follow-up of children after acute renal failure from a developing country. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:829-33.
- Medina VA, Lopez-Herce CJ, Lopez FY, Anton GM, Concha TA, Rey GC, et al. Acute renal failure in critically ill children. A preliminary study. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61:509-14.
- Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Merouani A, Lacroix J, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007; 8:29-35.
- Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51:1344-9.
- Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14:183-8.
- Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17:61-9.
- Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156:893-900.
- Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics*. 2006; 118:e786-91.
- Ball EF, Kara T. Epidemiology and outcome of acute kidney injury in New Zealand children. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44: 642-6.
- Bresolin N, Silva C, Hallal A, Toporovski J, Fernandes V, Góes J, et al. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24:537-44.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002; 29:930-6.
- Suthon TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int*. 2002; 62:1539-49.
- Ludwig P. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:2159-73.
- McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1419-28.
- Investigators ACT. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011; 124:1250-9.
- Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspective on translation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:481-90.
- Al Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:29-40.
- Du Y, Zappitelli M, Milan A, Bennett M, Ma Q, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:267-74.

28. Portilla D, Dent C, Sugava T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008; 73:465-72.
29. Basu RK, Chawia LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:1067-78.
30. Ivanišević I, Peco-Antić A, Vuličević I, Hercog Đ, Milovanović V, Kotur-Stevuljević J, et al. L-FABP can be an early marker of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:963-9.
31. Paripović D, Kostić M, Kruščić D, Spasojević B, Lomić G, Marković-Lipkovski J, et al. Indications and results of renal biopsy in children: a 10-year review from a single center in Serbia. *J Nephrol.* 2012; 25:1054-9.
32. Peco-Antić A. Akutno oštećenje bubrega. In: Bogdanović R, Radlović N, editors. *Pedijatrijska škola Srbije, Zbornik predavanja.* Beograd: Udruženje pedijatar Srbije; 2012. p.169-174.
33. Strazdins V, Watson AR, Harvey B. Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European Guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:199-207.
34. Pejović B, Peco-Antić A, Dunjić R. Acute oliguric renal failure in hypoxic neonates born at full term. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130:367-70.
35. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine storm and the role of continuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001; 10:755-61.
36. Goldstein S, Currier H, Graf C. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics.* 2001; 107:1309-12.
37. Peco-Antić A. Akutna insuficijencija bubrega. In: *Pedijatrija.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2010. p.451-4.
38. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69:184-9.
39. Peco-Antić A, Bogdanović R, Paripović D, Paripović A, Kocev N, Golubović E, et al.; on behalf of the Serbian Pediatric Registry of Chronic Kidney Disease (SPRECKID). Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:1978-84.
40. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA.* 2003; 290:1360-70.
41. Arjmandi-Rafsanjani K, Hooman N, Vosoug P. Renal function in late survivors of Iranian children with cancer: single centre experience. *Indian J Cancer.* 2008; 45:154-7.
42. Jetton JG, Ocku F, Dreyer ZE, Goldstein SL. Pediatric cancer survivors are at high risk for CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:748A.
43. Gronroos MH, Bolme P, Winiarski J, Berg UB. Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39:717-23.
44. Frisk P, Bratteby LE, Carlson K, Lonnerholm G. Renal function after autologous bone marrow transplantation in children: a longterm prospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29:129-36.

## Acute Kidney Injury in Children

Amira-Peco-Antić<sup>1,2</sup>, Dušan Paripović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Nephrology Department, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Acute kidney injury (AKI) is a clinical condition considered to be the consequence of a sudden decrease (>25%) or discontinuation of renal function. The term AKI is used instead of the previous term acute renal failure, because it has been demonstrated that even minor renal lesions may cause far-reaching consequences on human health. Contemporary classifications of AKI (RIFLE and AKIN) are based on the change of serum creatinine and urinary output. In the developed countries, AKI is most often caused by renal ischemia, nephrotoxins and sepsis, rather than a (primary) diffuse renal disease, such as glomerulonephritis, interstitial nephritis, renovascular disorder and thrombotic microangiopathy. The main risk factors for hospital AKI are mechanical ventilation, use of vasoactive drugs, stem cell transplantation and diuretic-resistant hypervolemia. Prerenal and parenchymal AKI (previously known as acute tu-

bular necrosis) jointly account for 2/3 of all AKI causes. Diuresis and serum creatinine concentration are not early diagnostic markers of AKI. Potential early biomarkers of AKI are neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin C, kidney injury molecule-1 (KIM-1), interleukins 6, 8 and 18, and liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP). Early detection of kidney impairment, before the increase of serum creatinine, is important for timely initiated therapy and recovery. The goal of AKI treatment is to normalize the fluid and electrolyte status, as well as the correction of acidosis and blood pressure. Since a severe fluid overload resistant to diuretics and inotropic agents is associated with a poor outcome, the initiation of dialysis should not be delayed. The mortality rate of AKI is highest in critically ill children with multiple organ failure and hemodynamically unstable patients.

**Keywords:** acute kidney injury; acute tubular necrosis; children