

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL: MEDICINĂ**

**TERAPIA DIALITICĂ – IMPLICAȚII ȘI COMPLICAȚII. STUDIU ȘI  
ALGORITM CLINIC**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. BĂLGRĂDEAN MIHAELA**

**Student – doctorand:**

**POPA IONELA – LOREDANA**

**ANUL 2022**

## Cuprins

Introducere .....	pagina 6
<b>I. Partea generală .....</b>	<b>pagina 8</b>
<b>1. Dializa acută .....</b>	<b>pagina 8</b>
<b>1.1. Injuria renală acută (IRA) .....</b>	<b>pagina 8</b>
1.1.1. Definiție. Stadializare .....	pagina 8
1.1.2. Etiologie .....	pagina 10
1.1.3. Indicațiile terapiei de substituție renală în IRA .....	pagina 11
<b>1.2. Terapia de substituție renală în IRA .....</b>	<b>pagina 14</b>
1.2.1. Modalități de realizare a terapiei dialitice in IRA .....	pagina 14
1.2.2. Dializa peritoneală acută .....	pagina 17
1.2.2.1. Generalități. Definiție. Principiu .....	pagina 17
1.2.2.2. Indicații .....	pagina 19
1.2.2.3. Contraindicații .....	pagina 20
1.2.2.4. Cai de acces .....	pagina 21
1.2.2.5. Echipament .....	pagina 22
1.2.2.6. Soluții de dializă .....	pagina 22
1.2.2.7. Prescriere .....	pagina 24
1.2.2.8. Monitorizare pacient .....	pagina 25
1.2.2.9. Complicații .....	pagina 26
1.2.3. Hemodializa acută intermitentă .....	pagina 27
1.2.3.1. Generalități. Definiție. Principiu .....	pagina 27
1.2.3.2. Indicații .....	pagina 28
1.2.3.3. Contraindicații .....	pagina 28
1.2.3.4. Căi de acces .....	pagina 29
1.2.3.5. Echipament .....	pagina 30
1.2.3.6. Prescriere .....	pagina 31
1.2.3.7. Complicații .....	pagina 33
<b>2. Dializa cronică .....</b>	<b>pagina 35</b>
<b>2.1. Boala renală cronică (BCR) .....</b>	<b>pagina 35</b>
2.1.1. Definiție. Stadializare .....	pagina 35
2.1.2. Etiologie .....	pagina 38
2.1.3. Indicațiile inițierii terapiei de substituție renală în boala renală cronică .....	pagina 39

2.2.	Terapia de substituție renală în boala cronică de rinichi stadiul dialitic (BCR G5) .....	pagina 40
2.2.1.	Dializa peritoneală cronică .....	pagina 40
2.2.1.1.	Avantajele și dezavantajele dializei peritoneale cronice ..	pagina 41
2.2.1.2.	Tipuri de dializă peritoneală cronică .....	pagina 42
2.2.1.3.	Pregătirea pacientului pentru dializă .....	pagina 43
2.2.1.4.	Principii. Prescrierea dializei peritoneale cronice .....	pagina 44
2.2.1.5.	Monitorizarea pacientului aflat în dializă cronică peritoneală ...	pagina 45
2.2.1.6.	Complicații în dializa peritoneală cronică .....	pagina 46
2.2.2.	Hemodializa la copiii cu boala renală cronică .....	pagina 50
2.2.2.1.	Avantajele și dezavantajele hemodializei .....	pagina 50
2.2.2.2.	Principii. Prescriere .....	pagina 51
2.2.2.3.	Complicații asociate pacientului CKD G5 cu necesitate de dializă cronică .....	pagina 54
<b>II. Partea specială – contribuția personală .....</b>		<b>pagina 61</b>
3.	Ipoieza de lucru și obiectivele generale .....	pagina 61
4.	Implicații prognostice ale injuriei renale acute severe cu necesitate de terapie de substituție renală: factori de risc pentru progresia spre boala cronică de rinichi .....	pagina 63
4.1.	Ipoieza de lucru și obiective specifice .....	pagina 63
4.2.	Materiale și metode .....	pagina 63
4.3.	Rezultate .....	pagina 64
4.4.	Discuții. Concluzii .....	pagina 64
5.	Complicațiile asociate pacientului cu boală cronică de rinichi stadiul dialitic: monitorizare, diagnostic și tratament .....	pagina 103
5.1.	Ipoieza de lucru și obiective specifice .....	pagina 103
5.2.	Materiale și metode .....	pagina 103
5.3.	Rezultate .....	pagina 104
5.4.	Discuții. Concluzii .....	pagina 131
6.	Algoritm clinic pentru alegerea tipului de dializă în funcție de caracteristicile clinice ale pacientului .....	pagina 136
7.	Concluzii și contribuții personale .....	pagina 148
<b>Bibliografie .....</b>		<b>pagina 153</b>
<b>Anexe .....</b>		<b>pagina 169</b>

## Introducere

Nefrologia pediatrică este specialitatea care se ocupă cu investigarea, diagnosticul și managementul bolilor renale acute și cronice, precum și de prescrierea terapiei de substituție a funcției renale.

Terapia dialitică necesară atât pacienților cu injurie renală acută severă (IRA), cât și pacienților diagnosticați cu boală cronică de rinichi stadiul dialitic (BCR G5), este salvatoare de vieți.

Prin utilizarea unor proceduri și echipamente speciale, dializa realizează eliminarea excesului de lichide și a produșilor toxici și de retenție azotată, asigurând supraviețuirea pacientului cronic până la realizarea transplantului renal și salvând viața pacientului cu IRA, la care măsurile suportive s-au dovedit insuficiente.

De-a lungul anilor, pediatrii din departamentele de Nefrologie Pediatrică, au îngrijit și monitorizat acești pacienți, participând activ la înțelegerea mai bună a tehnicilor de substituție a funcției renale, la optimizarea acestor proceduri și la minimalizarea complicațiilor asociate.

IRA rămâne un factor important de mortalitate și morbiditate în populația pediatrică. Managementul IRA constă în măsuri suportive, eficiente la o parte din pacienți. Există însă și situații când terapia de substituție renală devine necesară și se poate realiza prin hemodializă acută intermitentă, dializă peritoneală acută sau terapie dialitică continuă (hemodializă /hemodiafiltrare /hemofiltrare- HDF).

Indicația de dializă, momentul optim de inițiere al acesteia, precum și alegerea modalității de dializă, pentru ce categorie de pacient, continuă să ridice controverse și rămân ca obiective de studiu în viitor.

Un episod IRA sever cu necesită o procedură dialitică are implicații prognostice. Deși până nu demult, se considera că această patologie este autolimitată și reversibilă, numeroase studii au arătat că după un episod de IRA sever ce necesită dializă acută, în multe cazuri recuperarea nu este completă și se produce afectarea pe termen lung a funcției renale. Astfel, IRA severă devine un factor de risc în apariția BCR cu toate complicațiile și implicațiile acesteia, cât și un factor de risc important pentru progresia bolii cronice deja existente.

De la necesitatea unei terapii dialitice acute salvatoare de viața se poate ajunge în timp la BCR cu necesitate de terapie de substituție a funcției renale prin dializă și transplant renal.

În cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Sklodowska Curie", în secția de Nefrologie Pediatrică și Centrul de Hemodializă, sunt îngrijiți constant pacienți care necesită dializă acută sau cronică. Îngrijirea acestor pacienți ca și monitorizarea periodică a acestora a condus la ideea acestui studiu care își propune să urmărească implicațiile prognostice ale pacientului care a necesitat dializă acută, precum și complicațiile asociate pacientului dializat cronic. Tipul de dializă ales, în funcție de caracteristicile pacientului și de alți factori socio-economici, a fost de asemenea un punct de interes.

Ipotezele științifice formulate, vor fi susținute de studii efectuate pe loturi de pacienți internați în cadrul Secției de Nefrologie Pediatrică și a Centrului de Hemodializă din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Sklodowska Curie" în intervalul de timp 2016-2020.

Scopul studiului este de a identifica la timp pacienții aflați la risc de a dezvolta BCR după un episod de IRA sever ce a necesitat dializă, identificarea unor factori de risc și managementul corect al acestor pacienți.

De asemenea, diagnosticul și tratamentul corespunzător al complicațiilor asociate bolii cronice de rinichi, urmărește îmbunătățirea vieții pacientului dializat cronic până la realizarea transplantului renal.

## **I. PARTEA GENERALĂ**

### **1. DIALIZA ACUTĂ**

#### **1.1 Injuria renală acută (IRA)**

##### **1.1.4 Definiție. Stadializare**

Injuria renală acută (IRA) definește pierderea bruscă, potențial reversibilă a funcției renale, caracterizată prin scaderea ratei de filtrare glomerulară și incapacitatea rinichiului de a menține homeostazia lichidelor și a echilibrului acido-bazic și hidroelectrolitic(1).

Au fost propuse mai multe definiții și stadializări ale IRA, bazate pe studii clinice, cele mai importante fiind: pRIFLE (2,4,5), criteriile IRAN(1,6,7), criteriile KDIGO (8,9). Criteriile KDIGO au aplicabilitate generală, atât la pacientul pediatric, cât și la pacientul adult (13).

Rămâne o problemă de studiat pentru viitor, în încercarea de a stabili o definiție și o stadializare IRA care să aibă cea mai bună aplicabilitate clinică și să fie universal folosită, întrucât IRA rămâne cauză importantă de mortalitate și morbiditate la pacientul pediatric

critic și non-critic și un factor de risc important pentru dezvoltarea BCR pe termen lung (10, 11, 12).

#### **1.1.5. Etiologie**

Studiile efectuate pe pacienți pediatrici au concluzionat că (15, 16, 17, 18):

- în țările dezvoltate, etiologia este mai frecvent legată de boli glomerulare primare, de factori nefrotoksici, de IRA dobândită pe parcursul spitalizării unui pacient critic, post-chirurgical, oncologic;

- în țările în curs de dezvoltare, cele mai frecvente cauze rămân deshidratarea, sepsisul, sindromul hemolitic uremic tipic, cu diaree prodromală (3).

#### **1.1.6. Indicațiile terapiei de substituție renală în injuria renală acută**

Terapia de substituție renală (TSFR) este indicată la copiii cu IRA severă cu risc mare de mortalitate prin complicațiile asociate: supraîncărcare volemică, tulburări severe de echilibru hidroelectrolitic și acidobazic, uremie simptomatică.

Recomandarea de inițiere a dializei acute poate fi făcută în situații urgente (supraîncărcare volemică cu mai mult de 10-15 % , complicații ale uremiei, tulburări hidroelectrolitice și acidobazice necorectabile prin tratament, în intoxicații, în sindromul de liză tumorală) și în situații ”non-urgente” , cand se previzionează o evoluție nefavorabilă a pacientului cu IRA.

#### **1.2. Terapia de substituție renală în IRA**

Dializa poate fi efectuată în siguranță pentru pacienții pediatrici, la orice vîrstă. Există trei modalități de realizare a terapiei de substituție renală: dializa peritoneală(DP), hemodializa(HD), terapia dialitică continuă (HDF- hemodializăcontinuuă, hemofiltrare, hemodiafiltrare).

Un aspect foarte important și o controversă este alegerea tipului de dializă pe care îl vom folosi la pacientul cu IRA severă. Sunt numeroase elemente care trebuie luate în considerare : resursele existente în clinică (echipament necesar, tehnologie, personal specializat), preferința/experiența clinicianului, caracteristicile pacientului (vârsta, greutate, comorbidități, status hemodinamic, scopul principal al dializei -ultrafiltrarea sau îndepărtarea substanțelor retenționate). Există avantaje și dezavantaje asociate tuturor procedurilor de dializă.

### **1.2.1 Dializa peritoneală acută**

#### **1.2.2.1. Generalități. Definiție. Principii**

Dializa peritoneală este o metoda intracorporeală de dializă, nu necesită circuit extracorporeal și nici anticoagulare. Principiul de funcționare se bazează pe procese fiziologice care permit schimburile de lichide și eliminarea substanțelor toxice. Cavitatea abdominală are rolul dializorului, membrana peritoneală este membrana dializantă, iar soluția de dializă este dializantul.

Este o procedură de dializă simplă, sigură și cu un raport bun cost/beneficiu și care este utilizată în întreaga lume, atât în țările cu nivel economic crescut, cât și în țările în curs de dezvoltare : în America de Nord (31)-în țările cu venituri economice mari 72% HD și 24% HDF , în țările cu venituri medii/mici: 68% DP ; în Europa (32) 39,4% DP, 38,2% HDF, 22,4% HD.

Există încă în lume regiuni sărace în care nu există posibilitatea efectuării dializei în cazurile pediatrice IRA severă, iar impactul este devastator, mortalitatea copiilor fiind foarte mare (30).

#### **1.2.2.1. Indicații**

Există câteva situații în care dializa peritoneală este indicată preferențial față de celelalte modalități: sugari și copii cu greutate < 15 kg , instabilitate cardiovasculară la care nu există circuite HDF adaptate pentru volume extracorporeale mici, prezența tulburărilor de coagulare care contraindică plasarea unui cateter venos central, la nou-născuți / sugari cu greutate foarte mică la care este dificil de obținut un abord venos central pentru a iniția o procedură de dializă extracorporeală (29, 36, 37, 38), este preferată post chirurgie cardiovasculară în perioada neonatală și la sugari, are toleranța cardiovasculară excelentă datorită faptului că realizează îndepărtarea excesului lichidian și a produșilor toxici gradual și continuu, fără a risca instabilitate hemodinamică (29, 33, 34, 35, 39, 40).

#### **1.2.2.1. Contraindicații**

Contraindicațiile absolute ale dializei peritoneale sunt legate de condiții care afectează integritatea cavității abdominale sau a cavității peritoneale: gastroschizis, omfalocele, extrofie de vezică, hernia diafragmatică, aderențe peritoneale preexistente, boli maligne care implică peritoneul, enterocolita ulceronecrotică la nou-născuți, sepsis cu punct de plecare digestiv, intervenție recentă intraabdominală.

Contraindicații relative ale dializei peritoneale sunt legate de iminența unei intervenții chirurgicale abdominale.

Nu reprezintă contraindicații pentru dializa peritoneală, următoarele situații medicale: vezicostoma, ureterostoma/ureterostome, gastrostoma, colostoma, shuntul ventriculoperitoneal.

#### **1.2.2.1. Căi de acces.**

Calea chirurgicală (laparoscopic sau prin disecția abdominală) cu plasarea cateterului flexibil Tenckhoff reprezintă alegerea optimă.

#### **1.2.2.1. Echipament**

După inserția cateterului peritoneal, dializa peritoneală se efectuează cu ajutorul unui sistem manual, cu livrare închisă, bazat pe principiul gravitației. Balanța lichidiană poate fi monitorizată cu ajutorul unui dispozitiv gradat, care permite calcularea cu ușurință a cantităților de lichid introdus în peritoneu sau evacuat la finalul unui schimb.

#### **1.2.2.1. Soluții de dializă**

Soluțiile de dializă se comercializează în pungi preformate, sterile, care conțin soluții de glucoză de concentrații variate, niveluri fiziologice de electroliți, precum și o substanță tampon.

#### **1.2.2.1. Prescriere**

Prescrierea dializei peritoneale acute trebuie să țină seama de vârsta copilului și de greutatea acestuia sau de suprafața corporală. Cantitatea de lichid de dializă peritoneală utilizată pentru schimburile de dializă se calculează în funcție de acești parametri: se inițiază cu o cantitate de 10 ml/kgc/ciclu și se poate crește progresiv până la maxim 35 – 40ml/kgc/ciclu sau maxim 600 – 800ml/m<sup>2</sup> s.c la copii < 2 ani și 1000-1200ml/m<sup>2</sup> s.c la copii >2 ani; creșterea trebuie realizată progresiv.

Există trei timpi ai prescripției de dializă: "*In-flow time*" (timpul necesar introducerii lichidului de dializă peritoneală în abdomen) cu durată medie de 10 minute; "*Dwell time*" (timpul în care lichidul de dializă peritoneală stă în abdomen), cu durată medie de 40 de minute; "*Drain time*" (timpul în care lichidul de dializă peritoneală se evacuează din abdomen) cu durată medie 20 de minute.

#### **1.2.2.1. Monitorizare pacient**

În timpul ciclurilor de dializă, pacienții necesită o monitorizare foarte atentă a balanței hidrice. De asemenea sunt monitorizate zilnic : greutate, diureză, parametrii funcțiilor vitale, echilibrul acidobazic și hidroelectrolitic, realizarea schimburilor de dializă, aspectul lichid dializă, aspectul orificiului inserției cateter, sunt prelevate zilnic culturi și frotiu din lichidul de dializă.



### **1.2.2.1. Complicații**

- Complicații infecțioase: peritonita acută, cea mai comună complicație asociată dializei peritoneale acute.
- Complicații neinfecțioase: durerea abdominală, pierderea de proteine cu necesitate de creștere a aportului proteic, pierdere de imunoglobuline cu scăderea apărării intrinfecțioase, hiperglicemie, tulburări electrolitice, complicații legate de nefuncționarea cateterului de dializă peritoneală, hidrotoraxul, hernia abdominală.

### **1.2.3. Hemodializa acută intermitentă**

#### **1.2.3.1. Generalități. Definiție. Principiu.**

Este o modalitate foarte eficientă de epurare extrarenală, utilizată în special pentru copii mai mari, copii cu greutate > 15-20kg. În prezent, majoritatea aparatelor de hemodializă disponibile pe piață pot fi utilizate la copii cu greutate > 15-20 kg (21).

Hemodializa acută și hemodializa cronică funcționează după aceleași principii: epurarea excesului de apă se realizează prin ultrafiltrare; epurarea produșilor de retenție azotată și toxine se realizează prin convecție și difuziune.

#### **1.2.3.2. Indicațiile hemodializei acute**

Hemodializa acută intermitentă este în mod particular recomandată la pacientul pediatric cu IRA în următoarele situații (21, 47, 48, 49, 50, 51, 52): sindromul de liză tumorală, hiperkalemia severă, ingestia de toxice dializabile, IRA iatrogenă secundară substanțelor de contrast, medicamente nefrotoxice (AINS, vancomicină, aminoglicozide, IEC, acyclovir, etc.), hiperamoniemia din insuficiența hepatică și boli înnăscute de metabolism, IRA asociată cu stări hipercatabolice (arsuri), supraîncărcare volemică semnificativă cu edem pulmonar acut.

#### **1.2.3.3. Contraindicații**

Există câteva situații în care efectuarea hemodializei acute nu se poate realiza (21, 53): pacienți pediatrici aflați în perioada neonatală și sugari, la care realizarea căii de acces vascular nu se poate obține; copii cu greutate < 15-20 kg, diateze hemoragice, pacienți instabili hemodinamic, pacientul critic la care se preferă HDF.

#### **1.2.3.4. Căi de acces**

În general, se consideră că acești pacienți vor necesita hemodializă pe o perioadă scurtă de timp. Din acest motiv, se preferă instituirea unui cateter venos central temporar, netunelizat, cu două lumene, care să asigure un flux adecvat pentru dializă, cu risc minim de complicații.

### **1.2.3.5. Echipament**

Prin hemodializă sângele pacientului vine în contact cu o soluție de dializă prin intermediul unei membrane semipermeabile aparținând aparatului de hemodializă.

### **1.2.3.6. Prescriere**

Pentru a prescrie hemodializa, va trebui să ținem seama de următorii factori: viteza fluxului sangvin , viteza fluxului soluției de dializă , dimensiunile dializorului (membranei de dializă, dimensiunile tubulaturii circuitului extracorporeal, compoziția soluției de dializă, temperatura soluției de dializă., ultrafiltrarea, anticoagularea , durata sesiunii de hemodializă.

### **1.2.3.7. Complicațiile hemodializei acute intermitente**

Complicațiile care pot fi întâlnite la pacientul cu IRA și HD sunt: hipotensiunea, infecția cateterului venos central, complicații legate de momentul inserției cateterului venos central (pneumotorx, hemotorax, embolie pulmonară), sindromul de dezechilibru, hemoliza, anafilaxia.

## 2. DIALIZA CRONICĂ

### 2.1. Boala cronică de rinichi

#### 2.2.1. Definiție. Stadializare

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită prin prezența pe o perioadă de minim 3 luni a unor anomalii de structură sau funcție renală, cu implicații asupra stării de sănătate a pacientului (19, 61).

Tabel 2.1 Clasificarea BCR în funcție de eGFR(19,61)

eGFR	Stadializare	Grad de afectare a funcției renale
>90	G1	GFR normal sau crescut
89-60	G2	GFR ușor scăzut
59-45	G3a	GFR ușor spre moderat scăzut
44-30	G3b	GFR moderat spre sever scăzut
29-15	G4	GFR sever scăzut
<15	G5	Insuficiență renală

#### 2.2.2. Etiologie

În cazul copiilor, cele mai frecvente cauze de BCR, respectiv de BCR G5 sunt: anomaliile congenitale ale rinichilor și tractului urinar (CAKUT). Alte cauze : boli ereditare, boli glomerulare dobândite, boli metabolice , neoplazii, tumori, cauze neidentificate.

#### 2.1.1. Indicațiile inițierii terapiei de substituție renală în boala cronică de rinichi

Conform ghidurilor KDOQI (Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative) și ghidurilor europene se recomandă (43): la valoare  $GFR \leq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  trebuie luată în considerare inițierea dializei; la valoare  $GFR \leq 8 \text{ ml/min/1.73m}^2$  trebuie inițiată dializa chiar dacă pacientul este încă asimptomatic.

### 2.2. Terapie de substituție renală în BCR G5

#### 2.2.1. Dializa peritoneală în BCR G5

Dializa peritoneală este considerată modalitatea ideală de substituție a funcției renale la copiii cu BCR G5, mai ales în cazul celor la care diagnosticul este pus în prima decadă a vieții. De-a lungul timpului s-a dovedit a fi o modalitate eficientă de dializă în întreaga lume.

### **2.2.1.1 . Avantajele și dezavantajele dializei peritoneale cronice (CPD)**

Avantaje: ideală pentru copiii mici și sugari , tehnica simplă și ușor de însușit, se realizează la domiciliul pacientului, mai puține restricții dietetice și lichidiene, funcția renală reziduală este mai bine preservată, risc mai mic de bacteriemii și septicemii, risc cardiovascular mai mic, necesar mai mic de transfuzii de sânge.

Dezavantajele: risc „burnout” pentru aparținători, risc de lipsă de aderență la prescripțiile dializei și deci tratament inefficient, risc de depresie , riscuri infecțioase (peritonite, infecție a căii de ieșire cateter/ infecții de tunel), risc de hernii abdominale, risc de scădere a apetitului, cu reducerea aportului nutrițional din cauza presiunii abdominale.

### **2.2.1.2. Tipuri de dializă peritoneală cronică :**

- dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD)
- dializa peritoneală automată (APD) : nocturnă intermitentă, cu cicluri continue , automată adaptată ,dializă peritoneală Tidal

### **2.2.1.3. Pregătirea pacientului înaintea inițierii dializei cronice. Principii.**

Înainte de a iniția CPD, atât pacientul, cât și familia trebuie informați despre procedura de dializă prin materiale informative (scrise și video). De asemenea, este necesară : o evaluare clinică și prin analize de laborator, screening pentru portajul nazal cronic de Staphilococcus aureus , evaluare pre-operatorie pentru a identifica semne de hernie ombilicală sau inghinală, pentru a planui locul de ieșire al cateterului.

Principiul dializei peritoneale cronice este același ca și în dializa peritoneală acută.

### **2.2.1.4. Prescrierea dializei peritoneale cronice**

Înainte de a stabili prescripția dializei, trebuie stabilit ce tip de dializă peritoneală cronică va efectua pacientul: CAPD sau APD. De regulă, în CAPD se realizează 3 – 5 schimburi în 24 ore. În APD: în dializa intermitentă de noapte se realizează schimburi rapide doar pe timpul nopții, iar în dializa automată cu cicluri continue, se realizează schimburi rapide nocturne și un singur schimb în timpul zilei.

### **2.2.1.5. Monitorizarea pacientului BCR G5 aflat în dializă peritoneală**

Pacienții aflați în dializă peritoneală cronică necesită monitorizarea constantă, atât pentru estimarea unei dialize adecvate și modificarea parametrilor de dializă în funcție de regimurile necesare, cât și prin evaluări clinice și biochimice efectuate periodic.

### **2.2.1.6. Complicațiile dializei peritoneale cronice( CDP)**

CDP poate asocia complicații: infecțioase (peritonita, infecția de tunel), neinfecțioase (complicații mecanice determinate de creșterea presiunii intraabdominale sau legate de malfuncționarea cateterului), peritonita sclerosă, durerea.

### **2.2.1. Hemodializa în BCR G5 cu necesitate de TSFR**

#### **2.2.1.1. Avantajele și dezavantajele hemodializei (HD) în BCR G5**

În Europa, raportul pacienților care efectuează dializă peritoneală și al pacienților care efectuează hemodializă este 2:1 (118).

Avantajele HD: modalitatea rapidă de reechilibrare a organismului prin eliminarea surplusului lichidian și corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice, sesiunile de hemodializă sunt organizate de 3 ori/săptămână, restul timpului rămânând liber, pacientul este monitorizat în permanență de personalul medical în timpul dializei, dacă se utilizează FAV (fistulă arteriovenoasă) pentru accesul vascular, riscurile infecțioase și de complicații sunt mai mici.

Dezavantaje: majoritatea aparatelor de hemodializă sunt autorizate pentru funcționare la pacienți cu greutate > 15 – 20kg, necesită prezența în spital pentru efectuare, de 3 ori/săptămână, programul de hemodializă trebuie respectat cu strictețe, necesită acces vascular pentru efectuare, necesită echipament și echipă specializată, nu se poate efectua la pacient instabil hemodinamic, impune mai multe restricții alimentare și lichidiene, Implică riscuri infecțioase, implică necesitate crescută de transfuzii de sânge.

#### **2.2.1.2.Principii. Prescriere**

Principiile de funcționare ale hemodializei au fost discutate anterior. Există câteva aspecte legate de tehnică și de prescrierea hemodializei în BCR, diferite la pacientul pediatric.

FAV (fistula arteriovenoasă) este recomandarea generală pentru acces vascular, dar în rândul pacienților pediatrici nu este întodeauna realizabilă, mai ales la copii mici. Cateterul venos central (CVC) reprezintă altă opțiune pentru acces vascular, cea mai utilizată la copilul mic, la care realizarea FAV este dificilă.

În general, pentru pacientul BCR G5 cu necesitate TSFR: se efectuează 3 sesiuni de dializă/săptămână, cu durată de aproximativ 4 ore, se utilizează anticoagularea circuitului cu heparină, se vor folosi viteze diferite ale fluxului sangvin, volume diferite de sânge adaptate greutății pacientului, pentru a asigura un clearance și o ultrafiltrare bune, pentru a menține

pacientul stabil din punct de vedere cardiovascular, se stabilește greutatea pacientului înainte de dializă pentru a putea stabili necesarul ultrafiltrării.

### **2.2.1. Complicații asociate pacientului BCR G5 cu necesitate de dializă cronică**

#### **2.2.1.1. Tulburări ale metabolismului mineral și osos (BCR MBD)**

Se caracterizează prin prezența uneia sau a mai multor din următoarele manifestări: anomalii ale calciului, fosforului, parathormonului și Vitamina D3; modificări ale structurii și compoziției osoase; calcificări la nivelul vaselor sau altor țesuturi moi.

#### **2.2.1.2. Retardul de creștere**

Există numeroși factori implicați în afectarea creșterii la pacientul BCR cu sau fără TSFR:

aport caloric scăzut, malnutriție protein calorică instalată, acidoză metabolică, anemia cronică, afectarea metabolismului mineral și osos, rezistența la hormonul de creștere; tratament corticosteroid în antecedente, factori genetici, comorbidități asociate.

#### **2.2.1.3. Anemia cronică**

Anemia este frecvent întâlnită la pacientul dializat și este asociată cu risc crescut de mortalitate, afectare cardiacă prin hipertrofie ventriculară stângă, factor implicat în afectarea creșterii. Cauza principală este scăderea producției endogene de eritropoietină

#### **2.2.1.4. Complicații cardiovasculare**

Factorii de risc asociați cu apariția bolii cardiovasculare sunt: hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară, dislipidemia și tulburările metabolismului mineral și osos.

Față de populația generală, mortalitatea asociată riscului cardiovascular este de 1000 de ori mai mare (129).

#### **2.2.1.5. Complicații legate de dezvoltarea neuropsihică**

La copiii care necesită terapie dialitică cronică s-a observat de-a lungul timpului apariția unor deficite legate de dezvoltarea neuropsihică. Se consideră că sunt influențate și de: absenteismul școlar, mediul social din care provin și care poate oferi sau nu oportunități de învățare, oboseala, necesitatea de somn din timpul zilei, efectele uremiei sau a celorlalți metaboliți toxici asupra unui creier în dezvoltare. Un alt aspect important frecvent întâlnit la pacientul BCR G5, este riscul de depresie, cu scăderea imaginii de sine.

#### **2.2.1.6. Complicații infecțioase.**

Complicațiile infecțioase reprezintă o altă cauză importantă de mortalitate asociată copiilor aflați în terapie dialitică, fie că este vorba de dializă peritoneală sau de hemodializă. În dializa peritoneală, complicațiile infecțioase sunt reprezentate de peritonita acută și

infecția de cateter (infecție de tunel sau infecție la nivelul locul de ieșire cateter - "exit site"). Pentru pacienții care necesită HD, complicațiile infecțioase sunt legate de infecția cateterului venos central. De aceea, la acești pacienți se preferă efectuarea FAV, dacă este posibilă, fiind asociată cu un risc mult mai mic de complicații.

## II. PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚII PERSONALE

### 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Sklodowska Curie" în cadrul secției de Secție de Nefrologie pediatrică și a Centrului de Hemodializă au fost îngrijiți anual pacienți diagnosticați cu IRA severă cu necesitate de dializă acută, pentru diferite perioade de timp, precum și copii diagnosticați cu BCR G5. Pacienții au beneficiat de dializă peritoneală sau de hemodializă, acută sau cronică.

Monitorizarea acestor pacienți cu ocazia reevaluărilor efectuate în clinică, a generat ideea unui studiu clinic privind implicațiile pe termen lung ale IRA severă cu necesitate de dializă. La acești pacienți, prezența hipertensiunii arteriale, a proteinuriei, valorile crescute ale creatininei serice și scăderea eGFR-ului după un interval de timp  $\geq 90$  zile de la episodul IRA, reprezintă consecințe pe termen lung și factori de risc pentru dezvoltarea BCR și necesitatea unei forme de terapie de substituție renală(TSFR). Un obiectiv important al studiului este să optimizeze identificarea pacienților la risc printr-o monitorizare corespunzătoare și să institue măsuri terapeutice care pot influența factorii de risc modificabili( de exemplu hipertensiunea arterială), astfel încât să scadă și rata de progresie spre boala cronică.

Un alt obiectiv al studiului este legat de monitorizarea complicațiilor asociate copilului cu BCR. Acești copii, necesită de cele mai multe ori perioade îndelungate de dializă (luni sau ani), înaintea realizării transplantului renal. Scopul studiului este de a optimiza monitorizarea și diagnosticul cât mai precoce al acestor complicații și de a administra un tratament adecvat, astfel încât să îmbunătățim calitatea vieții pacientului în perioada pretransplant și să reducem rata morbidității și mortalității prin BCR.

Alcatuirea unui algoritm clinic de alegere a terapiei de substituție renală în funcție de caracteristicile pacientului a fost un alt punct de interes în acest studiu.



## **4. Implicații prognostice ale injuriei renale acute severe cu necesitate de terapie de substituție renală: factori de risc pentru progresia spre boala cronică de rinichi**

### **4.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice**

În studiul efectuat am urmărit pacienți internați în Spitalul Clinic de Urgență pentru copii "M.S.Curie" București, secția Nefrologie pediatrică, cu diagnosticul de Injurie Renală Acută cu necesitate de Dializă, pe o perioadă de 5 ani (1 ianuarie 2016-31 decembrie 2020).

O mare parte din pacienții incluși în studiu, au fost îngrijiți personal, atât în episodul de IRA care a necesitat alegerea și instituirea unei terapii de substituție renală, cât și ulterior, pentru evaluări periodice post IRA severă și dializă.

Pentru realizarea studiului am folosit date preluate din foile de observație ale pacienților și date din sistemul informatic al spitalului: istoricul bolii, antecedentele patologice, fiziologice și heredocolaterale, date clinice legate de starea pacientului la internare, investigații de laborator.

Obiectivele urmărite: numărul cazurilor de injurie renală acută severă cu necesitate de terapie de substituție renală, tipul de terapie dialitică ales în funcție de caracteristicile pacientului, complicațiile asociate terapiei dialitice, implicațiile pe termen lung ale unui episod de IRA sever cu necesitate de dializă-identificarea unor factori de risc pentru progresia spre BCR.

### **4.2. Materiale și metode**

Studiu longitudinal, retrospectiv și observațional al cazurilor de injurie renală acută severă ce au necesitat terapie de substituție renală. Au fost incluși în studiu 44 pacienți cu IRA și dializă acută.

Criterii de includere: vârsta între 3 luni și 18 ani, pacienți diagnosticați cu IRA care au efectuat dializă acută

Criterii de excludere: pacienți aflați în perioada neonatală sau în intervalul de vârstă 1-3 luni (această grupă de vârstă a fost manageriată în departament NICU-Neonatal Intensive Care Unit), pacienți diagnosticați cu IRA, dar care nu au necesitat dializă acută.

### **4.3. Rezultate**

Datele obținute prin analiza din analiza pacienților incluși în lot, au avut următoarele rezultate și concluzii:

- În studiu au fost incluși 44 pacienți care au suferit un episod de IRA cu necesitate de dializă. Numarul pacienților internați în clinică cu diagnosticul de IRA în acest interval de timp a fost mult mai mare (151 pacienți), însă după cum s-a observat cei mai mulți au răspuns la tratament conservator și nu au necesitat dializă. Acești pacienți nu au fost excluși din studiu.
- Din totalul celor 44 pacienți incluși s-a remarcat dominanța sexului feminin (68.2%) atât în grupul pacienților care au dezvoltat IRA severă, dar și în grupul pacienților care au dezvoltat BCR "de novo": din cei 23 pacienți care au prezentat proteinurie, 16 au fost fete; din cei 8 pacienți care au prezentat scăderea eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>sc, fetele au fost în număr de 5; din cei 14 pacienți incluși în grupa de risc de a dezvolta BCR, fetele au fost în număr de 11. Studii anterioare nu au evidențiat o asociere între severitatea IRA și sexul pacientului, în unele loturi studiate predominând sexul masculin, în altele cel feminin sau s-a remarcat o egalitate între sexe în această patologie. Nici în lotul nostru, analiza statistică nu a identificat o valoare semnificativă a acestei variabile pentru dezvoltarea unui episod de IRA sever cu necesitate de dializă și evoluție spre BCR.
- Vârsta pacienților incluși în studiu a avut mediana situată la vârsta de 1 an, atât pentru cei care au evoluat spre BCR cât și pentru cei care au recuperat funcția renală post IRA. Se remarcă faptul că pacienții care nu au progresat spre BCR au avut intervalul interquartilic cuprins între 7 luni-1 an, față de cei ce au progresat spre BCR și care au avut interval interquartilic cuprins între 9 luni și 2 ani. Se concluzionează astfel că cei cu vârsta mai mică au recuperat mai bine funcția renală după episodul de IRA.
- Greutatea pacienților a reprezentat o variabilă semnificativă în studiu, cu o mediană situată la o valoare de 10 kg . Această variabilă a fost un criteriu important în alegerea modalității TSFR efectuată pacienților din lot. Din totalul de 44 pacienți , 42 au efectuat dializă peritoneală, toți având greutate < 15 kg. În clinica noastră, aparatele de hemodializă , cu circuite extracorporeale și linii venoase sunt aprobate pentru funcționare la pacienți cu greutate > 15 kg. Doar 2 pacienți au efectuat hemodializă.
- Cea mai frecventă etiologie IRA a fost SHU tipic , reprezentând 95% din cazuri. Aceasta se corelează cu vârsta mică a pacienților, fiind cunoscut faptul ca SHU apare frecvent la copilul cu vârstă < 5 ani, dar și cu evoluția complicată a acestei patologii,

majoritatea pacienților cu SHU dezvoltând forme severe de IRA, cu necesitate de dializă.

- Majoritatea pacienților din lot au fost anurici(84,1%) . Anuria impune administrarea cu restricție a lichidelor, astfel încât pentru a putea administra pacienților tratamentul necesar fără risc de supraîncărcare volemică, este necesară inițierea TSFR. Perioada de anurie a fost variabilă și cu cât a fost mai lungă, cu atât perioada de necesitate TSFR a fost mai lungă, perioada de spitalizare a pacientului a fost mai lungă, evoluția mai complicată și prognosticul pe termen lung nefavorabil.
- Tulburările de echilibru hidroelectrolitic și acidobazic caracteristice IRA au fost prezente la pacienții lotului: 66% au prezentat hiponatremie, peste 50% au prezentat hiperpotasemie și acidoză metabolică necompensată. Toate aceste dezechilibre s-au corectat după inițierea TSFR.
- Majoritatea pacienților au prezentat retenție azotată importantă încă din momentul admisieii în spital. În grupul pacienților care au dezvoltat BCR post IRA, la admisia în spital, valoarea creatininei serice a avut mediana la o valoare 3,1 mg/dl, cu interval interquartilic cuprins între 2,4 mg/dl și 4,36mg/dl. Ureea serică a avut mediana la o valoare de 125 mg/dl, cu interval interquartilic cuprins între 81-157mg/dl).
- Dializa peritoneală a fost modalitatea de dializă aleasă, greutatea pacienților fiind unul din factorii cei mai importanți în alegerea metodei. Aceasta și-a dovedit eficiența în cazul tuturor pacienților, reușind să corecteze dezechilibrele instalate și a fost menținută până la reluarea diurezei pacienților. Numarul minim de zile dializă a fost 3 zile, iar numărul maxim de zile a fost 33 zile.
- Mediana zilelor necesare de dializă a fost 14 zile, cu interval interquartilic 6-20. Cei doi pacienți cu cele mai multe zile de dializă( 33 zile, 25 zile), au necesitat spitalizare prelungită( 71 zile, respectiv 34 zile), au avut o evoluție complicată a IRA, cu progresie rapidă spre BCR și deces.
- Analiza statistică efectuată a identificat faptul că numărul de zile de spitalizare al pacientului este factor predictor principal al progresiei spre BCR, cu o valoare ”cut off” de 23 zile. Pacienții spitalizați  $\geq$  de 23 zile, au risc crescut de a dezvolta BCR post IRA.
- Complicațiile suferite de pacienți în timpul efectuării TSFR au fost infecțioase și /sau mecanice: 5 pacienți s-au complicat cu peritonită cu necesitate de antibioterapie intraperitoneală și sistemică, 6 pacienți au prezentat dificultăți la efectuarea dializei

peritoneale de cauze mecanice și au necesitat înlocuirea cateter, 1 pacient a prezentat ambele complicații.

- Monitorizarea pacienților la 90 zile post IRA este esențială pentru identificarea precoce a pacienților care dezvoltă BCR "de novo" sau a pacienților care sunt "la risc" de a dezvolta BCR.

Persistența proteinuriei la 3 luni post IRA și/sau scăderea eGFR  $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{sc}$  definește BCR.

Prezența HTA la 3 luni post IRA și/sau scăderea eGFR  $89-60\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2\text{sc}$  sau hiperfiltrarea cu eGFR  $>150\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{sc}$ , reprezintă factori de risc pentru progresia spre BCR.

În lotul studiat, 23 pacienți (52%) au prezentat proteinurie la 3 luni post IRA, întrunind criteriile de definiție ale BCR.

Intru-cât în lotul studiat, pacienții incluși au avut vârstă mică, majoritatea sub 2 ani, valoarea eGFR a fost fososită orientativ pentru aprecierea funcției renale și nu s-a efectuat stadializarea bolii renale prin utilizarea ei. Totuși studiile efectuate anterior, au arătat ca o scadere a eGFR mai mare de 1 deviație standard față de normalul pentru vârstă și sex este semnificativă și pacienții respectivi ar trebui monitorizați cu atenție și investigați suplimentar.

#### **4.4. Discuții. Concluzii**

In urma acestui studiu au reies câteva concluzii importante:

- Injuria renală acută afectează un număr mare de copii , fiind asociată cu un risc mare de mare de morbiditate și mortalitate.
- Terapia de substituție a funcției renale reprezintă un tratament extrem de important pentru copiii care suferă un episod de injurie renală acută, fiind salvatoare de vieți. Dializa peritoneală acută a fost prima modalitate de TSFR utilizată la copii, fiind simplă, sigură, cu un raport bun cost- beneficiu și și-a dovedit eficiența prin asigurarea unui clearance adecvat, o ultrafiltrare bună și corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și acidobazice. In Europa este utilizată extensiv atât în țările cu nivel socio-economic ridicat, dar și în cele în curs de dezvoltare. Și în clinica noastră este o modalitate de dializă foarte utilizată, atât pentru IRA cât și pentru pacientul cronic.
- toți pacienții care trec printr-un episod sever de IRA prezintă risc de a dezvolta boală cronică de rinichi. **Aceștia ar trebui monitorizați la 1,3, 6,12 luni după**

**episodul de injurie renală acută**, apoi anual. În cadrul acestei evaluări, sunt necesare : măsurarea TA, efectuarea sumar urină și a raportului proteine/creatinină urinara, determinarea ureei și creatininei serice și calcularea eGFR Bedside Schwartz. KDIGO recomandă o evaluare a pacientului la 90 zile după episodul de IRA( 165 ).

- Pe lângă determinarea eGFR, este dovedit **că proteinuria** este strâns legată de progresia spre boală cronică de rinichi indiferent de valoarea eGFR(161,162). Determinarea raportului proteine/creatinină urinară, efectuată din eșantion de urină, este o investigație simplă de efectuat și ar trebui să devină o investigație constant prezentă în bilanțul efectuat acestor pacienți.
- Nivelul crescut al proteinuriei și valorile crescute ale tensiunii arteriale, reprezintă factori de risc ai progresiei bolii renale care pot fi potențial modificabili printr-un tratament instituit și astfel să încetinească sau să oprească progresia bolii.
- ECA( inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei) și ARB<sub>s</sub>(blocanții receptorilor de angiotensină) s-au dovedit mult mai eficienți în scăderea proteinuriei și a progresiei bolii cronice de rinichi, față de ceilalți agenți antihipertensivi(156).
- Menținerea unor valori ale tensiunii arteriale în jurul percentilei 50 pentru vârstă, s-a demonstrat că încetinește rata de progresie a bolii renale(136). Determinarea valorilor TA la domiciliu este necesară pentru acești pacienți atât pentru monitorizare cât și pentru urmărirea eficienței tratamentului.(155).
- De asemenea, aceste clase de antihipertensive, și-au demonstrat eficiența ca antiproteinurice (137), însă nu în cazul tuturor pacienților. La unii dintre aceștia, proteinuria s-a menținut la valori crescute în ciuda tratamentului instituit și astfel au menținut riscul de progresie al bolii renale cronice (136,138).
- Identificarea din timp a pacienților care dezvoltă BCR sau sunt la risc de a dezvolta BCR , permite instituirea din timp a măsurilor terapeutice necesare pentru a scădea gradul de progresie al bolii și evoluția spre stadiul dialitic. Conform studiilor internaționale, s-a constatat că există un declin anual al eGFR pentru pacienții diagnosticați cu boală cronică de rinichi constituită după un episod sever de injurie renală acută, care a necesitat sau nu terapie dialitică.

- European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood a raportat într-un studiu efectuat pe un lot de pacienți diagnosticați cu BCR , o scădere medie a eGFR cu aproximativ 4,5 ml/1,73m<sup>2</sup>/min în 2 ani(134).
- CKiD (Chronic Kidney Disease in Children) a raportat într-un alt studiu, o scadere medie anuală a eGFR cu 1,8ml/1.73m<sup>2</sup>/min(135).
- Asociația Injurie Renală Acută – Boală cronică de rinichi este complexă și rămâne un obiectiv pentru studii viitoare. Este încă neclar, care pacienți sunt mai predispuși să dezvolte boală cronică de rinichi. Studii viitoare vor fi necesare pentru a stabili relația de cauzalitate dintre IRA și dezvoltarea ulterioară a BCR.
- Studiile efectuate la pacienții adulți au demonstrat ca severitatea și durata episodului de IRA cresc riscul de a dezvolta BCR (163).
- Ar fi de stabilit dacă:
  - cauza injuriei renale acute ar putea fi legată de un risc mai mare de a dezvolta ulterior boală cronică de rinichi;
  - Dacă anumite tratamente, ar putea să ajute la scăderea severității injuriei acute sau la prevenirea instalării ei, și astfel scade riscul de boală renală. Furosemidul administrat în doză de 1 mg/kgc/doză, ajută la menținerea fluxului renal și are efect protectiv renal în stadiile incipiente ale IRA;
  - Dacă noii biomarkeri, KIM-1, IL-18 , N-GAL și L-FABP vor putea fi utilizați atât pentru depistarea precoce a injuriei renale acute, dar și în aprecierea riscului de progresie spre boala cronică de rinichi. Anumite studii au arătat ca la 5 ani distanță de episodul de IRA, pacienții care au dezvoltat BCR, au prezentat nivele crescute ale unora din acești biomarkeri. Nu s-a putut stabili până în prezent o corelație clară, fiind necesare studii viitoare.

## 5. Complicațiile asociate pacientului cu boală cronică de rinichi stadiul dialitic: monitorizare, diagnostic și tratament

### 5.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice

În studiul efectuat am urmărit pacienți internați în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Sklodowska Curie", București, în Departamentul Nefrologie Pediatrică și în Centrul de Hemodializă, cu diagnosticul de Boală cronică de rinichi stadiul G5 (BCR), aflați în program de dializă cronică (hemodializă sau dializă peritoneală), în perioada 2016-2020.

Pentru realizarea studiului am folosit date preluate din foile de spitalizare ale pacienților și sistemul informatic al spitalului: istoricul bolii, antecedentele patologice, comorbidități, date clinice legate de starea pacientului și date antropometrice, investigații de laborator, rezultate ale evaluărilor imagistice și interdisciplinare.

Obiectivele urmărite :

- Diagnosticul și managementul complicațiilor asociate pacientului aflat în program de dializă cronică: anemia, tulburări ale metabolismului osos și mineral, tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic și afectarea cardiovasculară;
- Complicațiile abordului vascular necesar efectuării hemodializei și implicațiile acestuia asupra schimbării tipului de TSFR din HD la CPD.

### 5.2. Material și metodă

Studiu retrospectiv al pacienților diagnosticați cu Boală renală cronică stadiul G5 (BCR), aflați în program de dializă cronică în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru copii "Maria Sklodowska Curie", în departamentul Nefrologie Pediatrică și Centrul de Hemodializă, în perioada 2016-2020. Au fost incluși în studiu 25 de pacienți, 9 dintre aceștia fiind și în prezent aflați în tratament de substituție a funcției renale în clinica noastră.

Criterii de includere: pacienți cu BCR G5, vârstă < 18 ani, monitorizare de cel puțin 3 luni în clinică.

### 5.3. Rezultate / 5.4. Discuții. Concluzii

**a.** În perioada 2015-2020 în Centrul de Dializă al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "M.S.Curie", au fost îngrijiți **25 pacienți** diagnosticați cu BCR G5 și necesitate de dializă. Vârsta pacienților a variat între 9 și 18 ani, cu dominanța sexului feminin(60%).

Toți acești pacienți au fost **incluși inițial în program de HD**. Decizia de a efectua HD ca și modalitate de TSFR a fost luată în funcție de mai mulți factori:

- Caracteristicile pacientului( vârstă, greutate, talie, statusul hemodinamic din momentul inițierii TSFR)

- Preferința/experiența clinicienilor și a pacientului/apartinătorilor la momentul respectiv

**b.** Cea mai frecventă **etiologie** a pacienților din lotul studiat, a fost reprezentată de a fost reprezentată de bolile congenitale și ereditare- 17 pacienți(68%). Cauzele dobândite ale BCR au fost regăsite în 20% din cazuri( 5 pacienți), în timp ce la 3 din pacienți etiologia a rămas incertă.

Conform studiilor efectuate de catre CkiD( Chronic Kidney Disease in Children), ESCAPE (The Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients), în Europa de către ItalKid Project și în America de Nord de NAPRTCS( the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), în etiologia bolii cronice de rinichi, bolile non-glomerulare - anomaliiile congenitale ale rinichilor și tractului urinar au o prevalență crescută comparativ cu bolile glomerulare.(131,132,133).

Datele coincid și cu concluzia studiului nostru, 68% din din pacientii lotului au etiologie nonglomerulară. Acet lucru, ar mai putea fi explicat și prin faptul că anomaliiile renale congenitale poate ramâne asimptomatice mult timp în evoluție și pacienții nu efectuează controale medicale de rutină, în timp ce patologia glomerulară se însoțește de manifestări clinice care necesită evaluare medicală imediată și astfel un diagnostic prompt.

**c. Accesul vascular** al pacienților incluși în programul de HD a fost obținut în 80% din cazuri (20 pacienți) prin instituirea unui CVC. Doar 5 pacienți((20%) din lot au beneficiat de FAV funcționale.

Deși recomandarea universală pentru abordul vascular este FAV, acest lucru nu este realizabil întotdeauna în rândul pacienților pediatrici. Se estimează că, în ciuda acestor recomandari, majoritatea copiilor BCR G5 cu necesitate TSFR, efectueaza HD pe cateter venos central: 78% în Statele Unite și 60% în Europa(43)

Acest rezultat se regăsește și în studiul nostru.

Prin urmare, CVC rămâne calea de acces vascular cea mai utilizată pentru copilul mic, la care realizarea FAV nu este posibilă.

Pentru viitor, ar trebui încurajată efectuarea FAV tuturor pacienților la care nu se preconizează posibilitatea unui transplant renal imediat și ar trebui încurajată realizarea ei chiar și pentru pacientul cu diametre venoase mici( <3mm).

**d. Complicațiile accesului vascular**



În cazul CVC cea mai frecventă complicație a fost tromboza întâlnită la 7 pacienți(28%), urmată de infecția de cateter întâlnită la 4 pacienți(16%).

În cazul infecțiilor de cateter, în cadrul lotului de pacienți studiați s-a observat o reducere semnificativă a acestor prin respectarea strictă a unor reguli:

- sterilizarea purtătorilor sănătoși de stafilococ auriu intranasal
- respectarea riguroasă a protocolului de spălare și dezinfectarea mâinilor
- efectuarea de manevre sterile la nivelul CVC.

Ultima infecție de cateter a fost raportată la sfârșitul anului 2020- 1 pacient, ulterior nu au mai fost raportate infecții de cateter.

Pentru pacienții care au beneficiat de FAV, anevrismul de fistula a fost cea mai frecventă complicație, urmată de tromboza fistulei. Acești pacienți au fost convertiți spre DP.

Obiectivul urmărit ar fi un control mai bun al HTA în cazul anevrismelor, dar și evitarea hipotensiunii intradialitice în cazul trombozei.

#### **e. Complicații asociate pacientului diagnosticat cu BCR G5 cu necesitate TSFR**

- Retardul de creștere definit ca talie și greutate sub percentila 3 pentru vârstă și sex, a fost regăsit la 13 pacienți (52% ) din lot. Alți 4 pacienți(16%), aveau greutate sub percentila 3 , cu talie normală.

O multitudine de factori sunt implicați în afectarea creșterii pacientului cu BCR. Factorii modificabili sunt cei care prezintă interes pentru clinicieni . Menținerea unei nutriții adecvate, corectarea anemiei, corectarea dezechilibrelor legate de metabolismul fosfocalcic, menținerea parathormonului la valori de până la 3-5 ori mai mari decât normalul, corectarea acidozei sunt obiectivele urmărite. Prin monitorizarea pacienților în cursul bilanțurilor lunare, în funcție de necesitățile fiecăruia se fac ajustări ale tratamentului de fond, astfel încât să se obțină un control cât mai bun al acestor dezechilibre.

-Anemia cronică a fost prezentă la toți pacienții lotului studiat. Cauza principală este scăderea producției endogene de eritropoietină și în mai mică măsură alți factori ( deficit fier, pierderi sânge în cadrul HD, inflamație cronică, etc).

Toți pacienții au fost evaluați prin următoarele investigații: hemoleucograma completa, reticulocite, sideremie, feritină, saturația transferinei, capacitatea totală de legare a fierului, precum și test de hemoragii oculte și vitamina B12 și acidul folic. Se pot identifica astfel alte cauze ale anemiei: deficitul de fier( anemie microcitară) sau de folat/vitamina B12(macrocitara).

Dupa identificarea cauzelor, tratamentul a constat în administrarea suplimentelor cu fier(dacă a fost cazul) și a agenților de stimulare ai eritropoiezei(eritropoietina).

Pentru tratamentul cu eritropoietina s-a utilizat fie epoietina (80-120UI/kgc/săptămână în 3 prize) , fie darbeopoietina(0,25-0,25microg/kgc/săptămână), subcutanat pentru dializa

peritoneală și intravenos pentru pacienții cu hemodializă(pe calea accesului vascular), până la obținerea unei valori de hemoglobină de 11-12g/dl, conform recomandărilor din literatura(128,152,153).

Valorile < 10-11g/dl cresc riscul de afectare cardiacă.

Valorile > 13g/dl sunt asociate cu evenimente cardiovasculare la adult; studii retrospective efectuate în populația pediatrică nu au demonstrat prezența acestui risc la copii(128,151).

Introducerea în tratamentul anemiei a eritropoietinei( în anul 1986) a revoluționat tratamentul BCR, întru-cât s-a observat dispariția unor simptome atribuite eronat uremiei odată cu corecția anemiei: îmbunătățirea apetitului, îmbunătățirea toleranței la efort, creșterea scorurilor testelor de inteligență și a calității vieții(128,149).

- Alterarea metabolismului mineral și afectarea structurii și compoziției osoase sunt constant întâlnite la pacientul aflat în terapie de substituție renală(139). La pacienții din lot au fost evidențiate anomalii ale calciului, fosforului, PTH și Vitamina D3.

- Se pare ca valoarea crescută a PTH poate să fie ea însăși un factor de risc pentru fibroză miocardică, îngroșări ale pereților arteriolari și factor de risc pentru hipertensiune(141).

Tratamentul cu Vitamina D a fost necesar pentru a controla nivelul parathormonului și a fost administrat tuturor pacienților sub formă de Calcitriol sau alfa- calcidol. Studiile arată o creșterea supraviețuirii la pacienții dializați care primesc tratament cu vitamina D3(146).

Majoritatea pacienților au prezentat hiperparatiroidism secundar responsiv la tratament. Ghidurile Europene curente recomandă pentru pacientul dializat menținerea unui nivel al PTH cupris între de 3-5 ori valoarea normală

Un singur pacient a necesitat paratiroidectomie în contextul hiperparatiroidismului secundar neresponsiv la tratament.

- Pacienții lotului studiat au prezentat hiperfosforemie, cu o mediană a valorilor fosforului seric situată la valoare de 6,1 mg/dl. Nivelurile crescute ale fosforului seric sunt

strâns corelate cu creșterea PTH, creșterea gradului de fibroză la nivel renal, cu hipertrofia ventriculară și creșterea riscului de mortalitate(140).

Chelatorul de fosfor utilizat în tratamentul pacienților din lot a fost Sevelamerul-chelator de fosfor fara calciu. Acesta s-a dovedit a fi foarte eficient în scăderea fosforului, a produsului fosfor x calciu, a parathormonului, fără sa determine hipercalcemie.

Este demonstrat faptul că acesta încetinește progresia bolii cardiovasculare, apariția calcificărilor vasculare și scade rata mortalității.(147,148).

- Complicațiile cardiovasculare

- HTA a fost prezentă la 80% din pacienți . Aceștia au primit tratament antihipertensiv monoterapeutic sau schemă de asociere cu 2,3 sau 4 antihipertensive. Controlul HTA a fost obținut la 68% din pacienți( 17 pacienți). Lipsa de complianță la tratament a fost una din cauzele lipsei de răspuns la tratament. Supraîncărcarea lichidiană a fost o altă cauză, corectată prin prelungirea timpului de dializă.

- HVS a fost regăsită la 60% din pacienții lotului, cu diferite grade de severitate, în 52% din cazuri ( 13 pacienți) fiind concentrică și în 16% din cazuri( 4 pacienți) fiind excentrică.

- Afectarea vasculară- calcificări vasculare au fost regăsite la 3 pacienți(12%).

Conform studiilor din literatura, un copil sau un individ tânăr aflat in program de substituție a funcției renale, are aceeași rata a riscului de deces cardiovascular cu a unui individ de 80 ani din populația generală (142).

Sunt citați ca factori de risc ai bolii cardiovasculare:

-hipercalcemia, hiperfosfatemia, valori crescute ale produsului fosfor x calciu. Au fost totuși studii care au demonstrat prezența calcificărilor la nivelul vaselor și îngroșări ale pereților carotidelor, fără să fie încă evidente modificările metabolismului mineral, ceea ce demonstrează că BCR ”per se” are rol în apariția acestor leziuni.(143,144).

-Uremia favorizează calcificări în tunica medie, cu scăderea elasticității vaselor. Măsurarea la nivelul carotidelor a IMT( grosimea medie a intimei) prin ecografie cardiacă este metoda prin care se apreciază afectarea cardiacă și creșterea acesteia este asociată cu un prognostic prost(145).

-Tulburari în metabolismul lipidelor sunt frecvent întâlnite la pacienții cu BCR reprezentând un alt factor de risc al bolii cardiovasculare. (157).

Obiectivul urmărit pentru acești pacienți este încetinirea progresia bolii cardiovasculare printr-un control eficient al HTA, prin corecția anemiei și a dezechilibrelor metabolismului fosfocalcic.

Prin urmărirea clinică a pacienților, efectuarea analizelor de laborator, efectuarea periodică a ecografiei cardiace și monitorizarea valorilor TA , putem depista din timp acești factori de risc modificabili prin tratament adecvat.

## **6. TSFR**

Toți pacienții incluși în studiu au efectuat inițial HD. Accesul vascular a fost obținut prin CVC în 80% din cazuri sau prin FAV în 20% din cazuri.

Urmărind acești pacienți pe parcursul studiului, s-a constatat faptul ca o parte din ei au fost convertiți spre DP, această modalitate de TSFR fiind utilizată din ce în ce mai frecvent în ultima perioadă în clinica noastră pentru pacientul cronic. Avantajele ei au fost discutate anterior, cele mai importante fiind legate de faptul că funcția renală reziduală este mai bine preservată , asociază risc cardiovascular mai mic și nu necesită abord venos- aspect foarte important pentru pacientul cronic, care necesită protejarea capitalului venos, în așteptarea transplantului renal.

În cazul lotului studiat, 7 pacienți au fost convertiți spre DP. Această decizie a fost luată din cauza complicațiilor asociate accesului vascular( anevrism / tromboză de fistula , infecții CVC), din cauza comorbidităților asociate ( Trombofilie ereditară) , cât și ca urmare a alegerii pacientului ( confortul efectuării DP la domiciliu).

Pe viitor, obiectivul este de a propune DP ca primă opțiune TSFR la pacientul la care transplantul renal nu se poate realiza rapid, iar HD să rămână în plan secundar , ca a doua opțiune, pentru pacienții la care DP nu se poate realiza.

HD rămâne o modalitate rapidă de reechilibrare a organismului prin eliminarea surplusului lichidian și corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice .

Deși recomandările generale sunt de a alege DP ca modalitate TSFR pentru pacientul cronic, în ultima perioadă există un trend descendent al prescrierii acesteia. NAPRTC(The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies),USRDS(United States Renal Data System) și COR(Canadian Organ Replacement Registry) au raportat o scădere a numărului de pacienți care efectuează DP și o creștere a celor care efectuea HD (43).

## **6. Algoritm clinic pentru alegerea tipului de dializă în funcție de caracteristicile clinice ale pacientului**

Un alt obiectiv al studiului l-a constituit elaborarea unui algoritm clinic pentru alegerea tipului de dializă al pacientului pediatric cu IRA severă, dar și al pacientului pediatric cu BCR stadiul V. Acest algoritm se bazează pe recomandările actuale ale ghidurilor internaționale, adaptate resurselor existente în acest moment în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru copii "M.S.Curie" și în România.

1. Terapie dialitică în cazul copilului diagnosticat cu IRA se poate realiza prin trei modalități: dializă peritoneală, hemodializă acută intermitentă și terapie dialitică continuă (hemodializă continuă, hemofiltrare continuă, hemodiafiltrare continuă).

Atunci când se decide modalitatea de dializă în cazul pacienților IRA, trebuie să se țină seama de caracteristicile pacientului și de resursele existente în clinică (umane și tehnice).

- pentru pacienții cu greutate <15 kg, pentru cei cu instabilitate hemodinamică sau tulburări de coagulare, se va alege DP sau terapie dialitică continuă (HDF).

- HD este utilizată la copii cu greutate mai mare de 15-20 kg, stabili hemodinamic, întrucât pacientul critic nu poate tolera schimbările rapide de flux, iar majoritatea aparatelor de HD sunt aprobate pentru utilizare la pacient cu greutate < 15 kg;

- HDF necesită un aparat special și se efectuează pe secțiile de terapie intensivă.

DP este mult mai ușor de realizat comparativ cu HD sau HDF, nu necesită echipament sofisticat și tehnica este ușor de înșușit și efectuat, se poate realiza la toate vârstele, din perioada neonatală până la adolescență. S-a dovedit eficientă în asigurarea unui clearance adecvat, a unei ultrafiltrări eficiente, precum și în corecția dezechilibrelor hidroelectrolitice și acidobazice, chiar și la pacientul critic. În Europa, DP rămâne metoda cea mai utilizată atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare.

2. Pacienții diagnosticați cu BCR stadiul 4, necesită monitorizare frecventă și pregătirea atât a pacientului cât și a aparținătorilor, prin discuții cu pacientul și aparținătorii, prin oferire de materiale informative, despre progresia bolii spre stadiul 5, necesitatea dializei și/sau a transplantului renal, precum și efectuarea unor proceduri necesare (precum FAV)

3. Pentru pacientul BCR G5 :

- CDP este modalitatea ideală de substituție a funcției renale pentru pacientul pediatric cu BCR stadiul 5. Se realizează prin dializă peritoneală ambulatorie continuă sau dializa peritoneală automată . Poate fi efectuată atât la pacienți de varstă mică cât și la adolescenți

- HD reprezintă tipul de dializă ce se poate realiza la copilul cu greutate >15-20 kg, majoritatea aparatelor de hemodializă fiind autorizate pentru funcționarea pentru pacienți peste această limită de greutate

- Ideea transplantul renal preventiv de la donator înrudit în viață, este agreată de majoritatea clinicienilor, însă un numar mic de pacienți beneficiază de această formă de substituție renală.

## 7. Concluzii și contribuții personale

Lucrarea de față și-a propus:

a. Studiul clinic al pacienților internați în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M.S. Curie" București, secția Nefrologie pediatrică, cu diagnosticul de IRA cu necesitate de dializă, pe o perioadă de 5 ani (2016-2020). O mare parte din pacienții incluși în studiu au fost îngrijiți personal, atât în episodul de injurie renală acută care a necesitat alegerea și instituirea unei terapii dialitice, cât și la evaluările efectuate post episodul IRA.

Obiectivele studiului au inclus analiza acestor cazuri, tipul TSFR ales și complicațiile asociate, dar și implicațiile pe termen lung ale unui episod de IRA sever cu necesitate de dializă și identificarea unor factori de risc pentru progresia spre BCR.

b. Studiul clinic al pacienților internați în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "M.S. Curie" București, în Departamentul nefrologie Pediatrică și în Centrul de Hemodializă, diagnosticați cu BCR G5, cu necesitate TSFR (dializă peritoneală sau hemodializă), pe o perioadă de 5 ani (2016-2020). Obiectivele studiului au inclus diagnosticul și managementul complicațiilor asociate pacientului aflat în program de dializă cronică, dar și complicațiile asociate abordului vascular necesar efectuării HD, implicațiile acestora asupra deciziei de convertirea a pacientului spre DP.

c. Elaborarea unui algoritm pentru alegerea tipului de dializă necesară pacientului cu IRA, dar și pacientului BCR G5, bazat pe recomandările ghidurilor internaționale și adaptat resurselor existente în acest moment în cadrul spitalului nostru și în România.

### **Limitele studiului:**

- În lotul studiat, cea mai frecventă cauză a IRA a fost SHU tipic, cu diaree prodromală, cu predominanța vârstei mici. Studiile viitoare ar trebui să includă cazuri de IRA cu substrat etiologic mai variat, la pacienți de toate vârstele.

- Având în vedere faptul că orice episod de IRA implică risc de progresie spre BCR, un studiu care să includă toți pacienții diagnosticați cu IRA cu sau fără necesitate de TSFR, ar putea să realizeze mai multe corelații statistice semnificative pentru identificarea unor factori de risc ai progresiei spre BCR la acești pacienți.

- Monitorizarea pacienților nu s-a putut efectua în toate cazurile, întrucât unii dintre pacienți nu s-au mai prezentat la control.

- În cazul pacienților BCR G5, toți pacienții au fost incluși inițial în program de HD și în evoluție, o parte din ei au fost convertiți spre DP. Va fi interesant de urmărit pacientul

BRC G5 inclus în program de DP ca modalitate inițială de dializă : care va fi perioada de timp în care peritoneul își va păstra calitățile de membrană dializantă, dacă afectarea cardiovasculară este încetinită la acești pacienți așa cum reiese din alte studii, gradul de complianță al pacientului și aparținătorilor pe perioade lungi de timp la această modalitate de dializă, etc.

#### **Dezavantajele studiului:**

- Pentru pacienții care nu au prezentat semne de BCR la evaluarea de 3 luni post IRA, nu s-a urmarit evoluția după 1 an. Se consideră că și pentru cei la care recuperarea pare completă, încă o evaluare la 1 an distanță față de epispdul de IRA se impune. Evaluarea ar trebui sa includă: examen clinic, determinarea TA( se recomandă monitorizarea ambulatorie și pacientul se prezintă cu jurnalul efectuat la domiciliu), determinarea creatininei seice, eGFR, sumar urină și raport proteine/creatinină urinară. Ar trebui constituit un protocol de monitorizare al pacientului post IRA.

- Pentru pacientul BRC G5 care asociază complicații ca urmare a pierderii funcției renale, fiecare dintre acestea ar trebui monitorizată detaliat în dinamică , prin intermediul analizelor de laborator efectuate periodic, pe perioade lungi de timp, urmărind evoluția în funcție de tratamentul administrat într-o perioadă anume, rezultatele obținute sub un tratamentul instituit, măsurile luate în urma acestor rezultate, concluzii.

#### **Avantajele studiului:**

- Studiul a fost efectuat pe loturi de pacienți internați și îngrijiți în cadrul Spitalului Clinic de Copii "M.S.Curie", unde există secție de Nefrologie Pediatrică și Centru de Hemodializă, cu echipe multidisciplinare și dotări tehnice necesare îngrijirii acestor pacienți. Acest lucru a permis analiza într-un singur loc a unor loturi de pacienți semnificative numeric, cu patologie complexă, care au necesitat proceduri de dializă, tratamente complexe, investigații și monitorizare.

- DP a fost cea mai utilizată formă de dializă acută. Studiul dovedește că este o modalitate eficientă de tratament al IRA severă care nu raspunde la terapie suportivă.

- Aduce informații cu importanța clinică despre monitorizarea pacientului post IRA.

- Identifică prezența unor factori de risc ai progresiei spre BCR la pacienți post IRA și astfel

permite instituirea unor măsuri terapeutice cu rol de a încetini progresia bolii.

- Susține utilitatea constituirii unui protocol de monitorizare al pacientului post IRA.



- Susține ideea inițierii DP ca modalitate primară a TSFR pentru pacientul BCR G5.

**Contribuții personale:**

- Scopul practic al studiului a constat în alcătuirea unui algoritm clinic util în alegerea modalității de dializă pentru pacientul diagnosticat IRA sau BCR.

- Stabilirea unui protocol de monitorizarea al pacientului post IRA, pentru identificarea timpurie a factorilor de risc și a pacienților care dezvoltă BCR ”de novo”.

- Convertirea pacienților de la HD spre DP și evoluția favorabilă a acestora sub DP, a schimbat opțiunea de alegere a TSFR pentru pacientul cu BCR. Se încurajează inițierea DP la pacientul cronic, protejând astfel capitalul vascular atât de important pentru acești pacienți în așteptarea transplantului renal. De asemenea , este în derulare un proiect pentru a putea obține aparate automate de dializă peritoneală la domiciliu;

- În urma acestui studiu reiese necesitatea unor cercetări viitoare care să stabilească dacă :

- Măsurile terapeutice de prevenție IRA sau cele care scad severitatea episodului IRA, pot impacta dezvoltarea viitoare a unei boli cronice.

- Analiza noilor biomarkeri (KIM-1, N-GAL, IL-18) vor ajuta la identificarea devreme în evoluție a leziunilor tisulare renale, înainte de afectarea funcției renale și valorile lor vor putea fi corelate cu severitatea episodului IRA sau cu riscul de progresie spre BCR.

- Tratamente inovative vor putea controla mai bine complicațiile asociate pacientului BCR G5. În prezent, în ciuda unui management corect și a tratamentelor administrate, acestea continuă să afecteze acești pacienți.

**În urma acestui studiu reies câteva concluzii importante:**

1. IRA afectează un număr mare de copii și este asociat cu risc mare de morbiditate și mortalitate.
2. Numărul copiilor care au suferit un episod de IRA responsabil la tratament suportiv, fără necesitate de dializă este mult mai mare comparativ cu cel al copiilor care au suferit un episod sever IRA cu necesitate de dializă.
3. Toți pacienții care trec printr-un episod de IRA , cu sau fără dializă , prezintă risc de a dezvoltă BCR.
4. Conform studiului , pacienții cu vârstă mai mică au recuperat mai bine funcția renală după episodul de IRA.
5. Cea mai frecventă etiologie a IRA a fost SHU- cauze glomerulare. În studiu au fost cuprinși și pacienți afectați de valul de îmbolnăviri cu SHU tipic cu diaree prodromală , din anii 2016-2017.

6. Terapia dialitică este salvatoare de vieți. Dializa peritoneală acută a fost modalitatea preferată de dializă la pacientul cu IRA și și-a dovedit eficiența.
7. Numarul de zile de spitalizare al pacienților dializați s-a corelat pozitiv cu riscul de progresie spre BCR . Durata spitalizării a fost identificată ca factor predictor principal al progresiei spre BCR, cu o valoare cut-off de 23 zile.
8. Monitorizarea pacienților la 90 zile post IRA este esențială pentru identificarea precoce a pacienților care dezvoltă BCR ”de novo”.
9. Persistența proteinuriei la 90 zile post IRA și/sau scăderea eGFR <60ml/min/1.73m<sup>2</sup>s.c. definește BCR
10. Persistența HTA la 90 zile post IRA și/sau scăderea eGFR <89-60ml/min/1.73m<sup>2</sup>s.c. sau hiperfiltrarea cu eGFR >150 ml/min/1.73m<sup>2</sup>s.c., reprezintă factori de risc pentru progresia spre BCR.
11. Identificarea la timp a pacienților care dezvoltă BCR sau prezintă factori de risc pentru a dezvolta BCR, permite instituirea la timp a unor măsuri menite să încetinească progresia bolii renale și evoluția spre stadiul dialitic.
12. Numărul pacienților BCR G5 este în creștere. Studiile arată că în ultimii 30 ani numărul copiilor cu BCR G5 aproape s-a triplat(43).
13. Dializa( HD, DP) rămâne modalitatea cea mai comună a TSFR până în momentul realizării transplantului renal.
14. Managementul pacienților cu BCR G5 a fost mult îmbunătățit în ultimul timp, dar cu toate acestea mortalitatea în rândul acestora a rămas crescută, speranța lor de viață fiind cu 30-40 ani mai mică decât a indivizilor sănătoși cu aceleași caracteristici de vârstă , rasă și sex.(84,85,86).
15. În cazul pacienților BCR G5, cea mai frecventă etiologie a fost reprezentată de cauze non-glomerulare și anume de anomalii congenitale ale rinichilor și tractului urinar.
16. Cea mai utilizată modalitate de dializă pentru pacientul cronic a fost HD.
17. Accesul vascular a fost obținut în 80% din cazuri prin instituirea unui CVC. Realizarea FAV a fost posibilă în doar 20% din cazuri.
18. Complicațiile accesului vascular au fost regăsite atât în cazul CVC dar și în cazul FAV și a fost unul din factorii care au determinat conversia pacienților spre DP.
19. Pacienții convertiți spre PD au avut o evoluție favorabilă.
20. Toți pacienții cu BCR G5 au asociat complicații ale bolii cronice : anemie, tulburări ale metabolismului osos și mineral, retard creștere, afectare cardiovasculară . Chiar dacă se încearcă un management cât mai corect al acestor dezechilibre, prin

depistarea lor precoce și administrarea de tratamente menite să le corecteze, aceste complicații continuă să fie prezente, ceea ce ridică provocări viitoare pentru identificarea unor tratamente inovative.

21. Conform studiilor din literatură, un copil sau un indivis tânăr aflat în program de dializă, are aceeași rată a riscului de deces cardiovascular cu a unui individ de 80 ani din populația generală.
22. TSFR în cazul pacienților diagnosticați cu IRA se poate realiza prin DP, HD și HDF
23. Alegerea modalității de dializă trebuie să ia în considerare aspecte medicale și socio-economice.
24. Caracteristicile pacientului : vârsta, greutate, etiologia IRA, comorbidități asociate, statusul hemodinamic al pacientului sunt esențiale în alegerea TSFR.
25. Experiența clinicianului, preferința pacientului, resursele existente în clinică(echipă multidisciplinară, echipamente necesare, tehnologie) sunt de asemenea foarte importante pentru alegerea modalității TSFR.
26. HD este nodalitatea aleasă pentru pacientul stabil hemodinamic și cu greutate > 15 kg.
27. DP se poate realiza la pacient stabil sau instabil hemodinamic, indiferent de greutate. Singurele contraindicații absolute sunt legate de patologia preexistentă a cavității abdominale și/sau peritoneale.
28. HDF este rezervată pacientului critic și se realizează în cadrul departamentelor de terapie intensivă.
29. Pacienții diagnosticați cu BCR G4( eGFR Bedside Schwarz= 29-15ml/min/1.73m<sup>2</sup>sc) ar trebui incluși într-un program de informare despre modalităților de TSFR disponibile, despre transplantul renal și demersurile necesare înscrierii pacientului în Registrul de Național de Transplant Renal.
30. Pentru pacienții BCR G4 la care se estimează inițierea HD într-un interval de 5-6 luni și nu se previzionează posibilitatea efectuării transplantului renal în acest interval de timp, se recomandă efectuarea FAV.

## BIBLIOGRAFIE

1. Bălgrădean Mihaela – Patologie acută în nefrologia pediatrică – București 2005 2016; 133-155;
2. Bălgrădean Mihaela – Patologie actuală în nefrologia pediatrică – Ediția a doua revizuită și adăugită, București 2016; 161-167;
3. Bălgrădean Mihaela – Rinichiul în patologia copilului, Vol 1, Editura Universitară Carol Davila, București 2011;
4. UpToDate Acute kidney injury in children; Clinical features, etiology, evaluation, and diagnosis- author Prasad Devarajan,MD, apr 2022;
5. Akcan-ArikanA, ZappitelliM, Loftis LL, et al, Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury, *Kidney Int* 2007; 71;1028;
6. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11;R31;
7. IAP Specialty Series on Pediatric Nephrology-Third Edition 2019;142-154;
8. Kidney Disease; Improving Global Outcome(KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, *Kidney Int Suppl* 2012;2;1;
9. Slater MB, Anand V, Uleryk EM, Parshuram CS, A systematic review of RIFLE criteria in children and its application and association with measures of mortality and morbidity, *Kidney int* 2012;81;791;
10. KaddourahA, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL, Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young adults, *N Engl J Med* 2017; 376:11-20;
11. Madsen NL, Goldstein SL, FroslevT, Christiansen CF, OlsenM, Cardiac surgery in patient with congenital heart disease is associated with acute kidney injury and the risk of chronic kidney disease. *Kidney Int*2017;92:751-6;
12. Mung Hyun Cho.M.D. *Child Kidney Dis* 2020;24:19-26; DOI :<http://doi.org/10.3339/jkspn.2020.24.1.19>; Pediatric Acute Kidney Injury Focusing on Diagnosis and management;
13. Scott M.Sutherland, John J. byrnes, and Stuars L. Goldstein, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology:CJASN*, 2015 Apr7;10(4):554-561 AKI in Hospitalized Children:Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions;
14. V Jakanattane, M Kulandaivel Comparative study of aKIN Staging and Paediatric-Risck, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Classification in

Identifying Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. *Int jSci Stud* 2017;5(2):45-50;

15. Sidharth K. Sethi, Timothy Bunchman, Ronith Chakraborty, and Rupesh Raina; Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decades ; National Library of Medicine PMC PubMed Central-v.40(1) 2021 Mar;

16. 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. [PubMed] [Google Scholar];

17. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1453–1461. [PubMed] [Google Scholar];

18. Macedo E, Cerdá J, Hingorani S, et al. Recognition and management of acute kidney injury in children: the ISN 0by25 Global Snapshot study. *PLoS One.* 2018;13:e0196586. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar];

19. Ellis D, Avner, William E, Harmon, Patrick N, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart Golstein *Pediatric Nephrology Seventh Edition –Volume 4* 2016, 2139-2167;

20. Deep Ugra, Kamini Metha, Sushmita Banerjee, Abhijeet Saha *Pediatric Nephrology Third Edition*, 2019:142-153;

21. Patrick D Brophy, MD , Mellisa Muff-Luett, MD; Pediatric acute kidney injury (AKI): Indication, timing and choice of modality for kidney replacement therapy (KTR), *UptoDate*, oct 22 2021;

22. 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;365(9466):1238-1;

23. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1737-47;

24. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koiner JL, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver –fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1079-88;

25. Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Patrickh CR, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant*.2008;23(2):566-72;
26. Basu RK, Wang Y, Wong HR, Chawla LS, Wheeler DS, Goldstein SL. Incorporation of biomarkers with the renal angina index for prediction of severe AKI in critically ill children. *Clin J Am Soc Nephrol*.2014;9(4):654-62;
27. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*.2011;58(22):2301-9;
28. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is early marker of acute kidney injury in critically ill children : a prospective cohort study. *Crit.Care*.2007;11(4):R84;
29. Peter Nourse, Brett Cullis, Frederick Finkelstein, Alp Numanoglu, Bradley Warady, Sampson Antwi, and Mignom McCulloch ISPD quadline for peritoneal dialysis in acute kidney injury 2020 Update (paediatrics); *Peritoneal Dialysis International* 2021, vol.4(2)139-157;
30. Olowu WA, Niang A, Osafo C., et al. Outcomes of renal kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review, *Lancet Glob Health* 2016;4(4):e242-e250;
31. Rania R. Chauvin AM, Bunchman T., et al. Treatment of AKI in developing and developed countries: an international survey of pediatric dialysis modalities. *PLoS One* 2017;12(5):e0178233;
32. Guzzo I, de Gallaso L, Mir S et al. Acute dialysis in children: results of a European survey. *J.Nephrol*2019;32(3):445-451;
33. Anil Vasudevan, Kishore Phadke, Hui-Kim Yap Peritoneal dialysis for the management of pediatric patients with acute kidney injury *Pediatr Nephrol*(2017)32:1145-1156;
34. Golej J, Kidzmueller E., Hermon M., Boigner H, Burda G, Trittenwein G (2002) Low volume peritoneal dialysis in 116 neonatal and paediatric critical care patients. *Eur.J.Pediatr*161:385-389;
35. Nolph KD (1988) Continuous versus intermittent therapy for acute renal failure. *Peritoneal dialysis for acute renal failure*. *ASAIO Trans* 34:54-55;

36. Burgmaier MF, Hackl A, Ehren R, et al. Peritoneal dialysis in extremely and very low birth infants. *Perit Dial Int: J Int Soc Perit Dial* 2020;40(2):233-236;
37. Stojanovic VD, Bukarica SS, Antic JB, et al. Peritoneal dialysis in very low birth weight neonates. *Perit Dial Int: J Int Soc Perit Dial* 2017;37(4):389-396;
38. Ao X, Zhong Y, Yu XH, et al. Acute peritoneal dialysis system for neonates with acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a case series. *Perit Dial Int: J Int Soc Perit Dial* 2018;38(Suppl 2):S54-S52;
39. Barhight MF, Soranno D, Fabuel S, et al. Fluid management with peritoneal dialysis after pediatric cardiac surgery. *World Pediatr Congenit Heart Surg* 2018;9(6):696-704;
40. Kwiatkowski DM, Goldestein SL, Cooper DS, et al. Peritoneal dialysis versus furosemide for prevention of fluid overload in infant after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2017;171(4):357-364;
41. Anacleto FE Jr, Collado AB, Wyson AM (2014) Profile of acute kidney injury in pediatric leptospirosis. *Ren Fail* 36:1090-1094;
42. Bodi JM, Nsibu CN, Aloni MN, Lukute GN, Kunuanuna TS, Tshibassu PM, Pakasa N (2014) Black water fever associated with acute renal failure among Congolese children in Kinshasa. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 25:1352-1358;
43. Allen R, Nissenson, Richard N. *Fine Handbook of Dialysis Therapy* 5<sup>th</sup> edition 2017;867-1085;
44. Ansari N. Peritoneal Dialysis renal replacement therapy for patients with acute kidney injury. *Int J Nephrol* 2011;2011:739-794;
45. Ponce D, Balbi AL and Amerling R. Advances in peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Int J Nephrolog* 2011;34(2):107-116;
46. Ponce D, Berbel MN, Regian de Goes C, et al. High-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indication and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN* 2012;7(6):887-894;
47. Parakeininkas D, Greenbaum LA, Comparison of solute clearance in three modes of continuous renal replacement therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:269;
48. McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE, et al. Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism. *J pediatr* 2006;148-770;

49. Brophy PD, Flynn JT, Kerskaw DB, et.al. Pediatric overdose. Effective treatment with high efficiency hemodialysis(abstract). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:137A;
50. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M, Kaneko T, Komiyama A(2002) Continuous venovenous hemodiafiltration in neonatal onset hyperammonemia. *Am J Perinatol*19.221-224;
51. Summar M(2001) Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders( proceedings of a consensus conference for the management of patients with the urea disorders). *J Pediatr* 138:S30-S39;
52. Meyer RJ, Flynn JT, Brophy PD, Smoyer WS, Kershaw DB, Custer JR, Bunchman TE(2001) Hemodialysis followed by continuous hemofiltration for treatment of lithium intoxication in children. *Am J Kidney Dis*37:1044-1047;
53. Scott Walters, Craig porter, Patrick D. Brophy Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality *Pediatr Nephrol*(2009)24-37-48;
54. Subal Kumar Pradhan, Rajiv Sinha *Practical Procedures in Pediatric Nephrology First Edition 2017; 27-45;*
55. ISN Work Group. Dialysis in the intensive care unit in Indian Society of Nephrology Guidelines for Hemodialysis Units. *Indian Journal of Nephrology*.2012;22(Suppl)S44-5;
56. Bunchman TE, Gardner JJ, Kershaw DB, Maxvoid JN. Vascular access for hemodialysis or CVVH(D) in infants and children. *Dial Transplant* 1994;23-314;
57. Muller D, Goldstein SL, Hemodialysis in children with end stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 29:1873;
58. Heeyeon Cho, M.D., Ph.D. Pediatric Hemodialysis. *Child Kidney Dis* 2020;24:69-74;
59. Paik KH. Renal replacement therapy in children with acute renal failure. *Korean J Pediatr* 2007;50:938-47;
60. Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. *Kidney Int* 1994;45:903-6;
61. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease *Kidney Int Suppl*. 2013;2013(3):1-150;
62. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portanna R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kazu AT, Eknoyan G, Levey AS. National Kidney Foundation's Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic



kidney disease in children and adolescent: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics*,2003;111(6 Pt 1): 1416-21;

63. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr*. 1984;104(6):849;

64. Counahan R, Chantler C, Ghazali S et.al. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children.*Arch Dis Child*. 1976;51(11):875;

65. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58(2):259;

66. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629. Epub 2009 Jan 21;

67. Bradley A Warady, MD Darcy K Weidemann, MD, MHS Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course; UpToDate;

68. Lesley Rees, Detlef Bockenhauer, Nicholas J.A. Webb, Marilyn G. Punaro *Paediatric Nephrology Third Edition* 2019(18):451-518;

69. Dana Y.Fuhrman, Michael F.Schneider, Katherine M. Dell, Tom D. Blydt-Hansen, Robert Mak, Jeffrey M. Saland, Bradley A. Warady, Marva M. Moxey-Mims, and George J. Schwartz *Clin Albuminuria, Proteinuria, and Renal Disease Progression in Children with CKD J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun 7; 12(6): 912–920;

70. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, Mitsnefes M, Kaskel F, Greenbaum LA, Mak RH, Flynn J, Moxey-Mims MM, Furth Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Am J Kidney Dis* 65: 878–888, 2015;

71. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, de Zeeuw D: Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 21: 1355–1360, 2010 [[PMCFree article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)];

72. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu

A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F; ESCAPE Trial Group :Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children.*N Engl J Med* 361: 1639–1650, 2009 [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)];

73. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL:CKiD (CKD in children) prospective cohort study: A review of current findings. *Am J Kidney Dis* 60: 1002–1011, 2012;

74. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, Mitsnefes M, Kaskel F, Greenbaum LA, Mak RH, Flynn J, Moxey-Mims MM, Furth S Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort.,*Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):878. Epub 2015 Mar 19;

75. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB, Abraham AG, Blydt-Hansen TD, Massengill SF, Moxey-Mims MM, Warady BA, Furth SL, Wong CS,Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort., *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):571. Epub 2015 Jan 29;

76. Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM,et.al, Albuminuria, Proteinuria, and Renal Disease Progression in Children with CKD.,*Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):912. Epub 2017 May 25;

77. AUFurth SL, Pierce C, Hui WF, et.al. Chronic Kidney Disease in Children (CKiD), Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients (ESCAPE) Study Investigators , Estimating Time to ESRD in Children With CKD; *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):783. Epub 2018 Apr 10;

78. National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1;

79. Saran R, Li Y, Robinson B, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States.*Am J Kidney Dis.* 2015 Jul. 66 (1 Suppl 1):Svii, S1-305.[\[QxMD MEDLINE Link\]](#);

80. [Guideline] Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan. 37(1 Suppl 2):S66-70.[\[QxMD MEDLINE Link\]](#);

81. Sanjeev Gulati, MD, MBBS, DNB(Peds), DM, DNB(Neph), FIPN(Australia), FICN, FRCPC(Canada); Chief Editor: Craig B, Chronic Kidney Disease in Children, Medscape, Updated: Jul 21, 2020;
82. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F, ItalKid Project Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):e382;
83. NAPRTCS: 2008 Annual Report, Rockville, MD, EMMES, 2008. <https://web.emmes.com/study/ped/announce.htm> (Accessed on November 07, 2017);
84. Saran R., Robinson B., Abbott K.C. et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(Svii-Sxxii, S1-S772);
85. Mitsnefes M.M., Laskin B.L., Dahhou M., Zhang X., Foster B.J. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010. *JAMA*. 2013;309:1921-1929;
86. Edward Nehus, MD, MS, and Mark M. Mitsnefes, MD, MS When to initiate dialysis in children and adolescent: is waiting worthwhile? *AJKD* april 04, 2019;
87. Watson A.R., Gartland C. European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an ad hoc European committee for elective chronic peritoneal dialysis in pediatric patients. *Perit Dial Int*. 2001; 21: 240-244;
88. National Kidney Foundation KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates. Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis*. 2006;28:S1;
89. Warady B.A., Neu A.M., Schaefer F. Optimal care of the infant, child, and adolescent on dialysis: 2014 update. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:128-142;
90. Cooper B.A., Branley P., Bulfone L. et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 609-619;
91. Okuda Y., Soohoo M., Tang Y. et al. Estimated GFR at dialysis initiation and mortality in children and adolescents. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:797-805;
92. Karalanglin Tiewsoh,<sup>1</sup> Akshita Soni,<sup>1</sup> Lesa Dawman,<sup>1</sup> Nitin J. Peters,<sup>2</sup> and Muneer A. Malik, Chronic peritoneal dialysis in children with chronic kidney disease: An experience from a North Indian teaching institute, J Family Med Prim Care. 2021 Oct; 10(10): 3682–3687. Published online 2021 Nov 5;

93. Kamath N, Iyengar AA. Chronic kidney disease (CKD): An observational study of aetiology, severity and burden of comorbidities. *Indian J Pediatr.* 2017;84:822–5;
94. McCulloch M, Luyckx VA, Cullis B, Davies SJ, Finkelstein FO, Yap HK, et al. Challenges of access to kidney care for children in low-resource settings. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17:33–45;
95. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2012;27:363–73;
96. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: The global perspective. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2007;22:1999–2009;
97. Annabelle Chua, MD, Bradley A Warady, MD, Chronic peritoneal dialysis in children, UptoDate;
98. Prasad N, Rangaswamy D, Patel M, Gulati S, Bhaduria D, Kaul A, Gupta A, Long-term outcomes in children on chronic continuous ambulatory peritoneal dialysis: a retrospective cohort study from a developing country., *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2389. Epub 2019 Aug 29;
99. Warady BA, Neu AM, Schafer F. Optimal care for the infant, children and adolescent on dialysis: 2014 update. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):128-42;
100. Annabelle Chua, MD, Bradley A Warady, MD, Chronic peritoneal dialysis in children, UptoDate aprilie 2021;
101. 2018 USRDS Annual Data Report. [www.usrds.org/adr.aspx](http://www.usrds.org/adr.aspx) (Accessed on September 09, 2019);
102. Verrina E, Edefonti A, Gianoglio B, Rinaldi S, Sorino P, Zacchello G, Lavortti G, Maringhini S, Pecorano C, Calevo MG, Turrini Dertenois L, Perfumo F, A multicenter experience on patient and technique survival in children on chronic dialysis, *Pediatr Nephrol.* 2004;19:82-90;
103. North american Pediatric Renal Trials and Coalborative studues (NAPRTCS). 2011 Annual Report <http://www.naprtcs.org>(2011);
104. Collins Aj, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilberston D, Herzog C, Ishani A, Johansen K, Kasiske B, Kutner N, Liu J, St Peter W, Ding S, Guo H, Kats A, Lamb K, Li s, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Thompson B, Weinhandl E, Xiong H, Yusuf A, Zaun D, Arko C, Chen SC, Daniels F, Ebben J, Frazier E, Hanzik C, Jonhson R, Sheets D, Wang X, Forrest b, Constantini E, Everson s, Eggers P,

Agodoa L, US renal data system 2012 annual data report *Am J Kidney Dis.* 2013;61 Suppl 1: e1-480;

105. Schaefer F, Feneberg R, Aksu N, Domnez O, Sadikoglu B, Alexander SR, Mir S, Ha IS, Fischbach M, Simkova E, Watson AR, Moller K, von Baun H, Warady BA. Worldwide variation of dialysis associated peritonitis in children. *Kidney Int.* 2007;1374-9;

106. Warady BA, Feneberg R, Verrina E, Flynn JT, Muller Wiefel DE, Besbas N, Zurowska A, Aksu N, Fischbach M, Sojo E, Domnez O, Sever L, Sirin A, Alexander SR, Schaefer F. Peritonitis in children who receive long-term peritoneal dialysis; a prospective evaluation of therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2172-9;

107. Zurowska A, Feneberg R, Warady BA, Zimmering M, Monteverde M, Testa S, Calyskan S, Dorozdz D, Misselwitz J, Schaefer F. Gram negative peritonitis in children undergoing long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:455-62;

108. Munshi R, Sethna CB, Richardson T, Rodean J, Al-Akash S, Gupta S, Neu AM, Warady BA, Fungal peritonitis in the Standardizing Care to Improve Outcomes in Pediatric End Stage Renal Disease (SCOPE) Collaborative, *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):873. Epub 2018 Jan 8;

109. Italian Registry of Pediatrics chronic Dialysis Peritonitis Report 2001-2003. [http://www.sinepe.eu\(2003\)](http://www.sinepe.eu(2003));

110. Hoshii S, Wanda N, Honda M, Japanese Study Group of Pediatric Peritoneal Dialysis. A survey of peritonitis and exit site and/or tunnel infection in Japanese children on PD. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(6):828-34;

111. Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, Cantwell M, Verrina E, Neu A, Chandha V, Yap HK, Schaefer F. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis; 2012 update. *Pert Dial Int.* 2012;32 Suppl 2:S32-89;

112. Auran A, Simon S, Andrews W, Jones L, Jonhens S, Musharaf G, Warady BA. Prevention of peritonitis in children receiving peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22-587-85;

113. Bernardini J, Bender F, Florio T, Sloan J, Palmmontalbano L, Fried L, Piraino B. Randomized double blinded trial of antibiotic exit site cream for the prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patient. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:539-45;

114. Schafer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, Mehls O. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis peritonitis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:136-45;
115. Kawaguchi AL, Dunn JC, Fonkalsrud EW. Management of peritoneal dialysis-induced hydrothorax in children. *Am Surg.* 1996;62:820-4;
116. Krishnan RG, Ognjanovic MV, Crosier J, Coulthard MG. Acute hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007;27:296-9;
117. Vidal E, Edefonti A, Puteo F, Chimenz R, Gianoglio B, Lavoratti G, Leozappa G, Maringhuni S, Mencarelli F, Pecoraro C, Ratsch IM, Cannavo R, De Palo T, Testa S, Murer L, Verrina E. Encapsulating peritoneal sclerosis in paediatric peritoneal dialysis patients: the experience of the Italian Registry of pediatric Chronic Dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6): 1603-9;
118. Watson AR, Hayes WN, Vondark K, Ariceta G, Schmitt CP, Ekim M, Fischbach M, Edefonti A, Shroff R, Holta T, Zurowska a, Klaus G, Bakkaloglu S, Stefanidis CJ, Van de Walle J. European Pediatric Dialysis Working Group. Factors influencing choice of renal replacement therapy in European paediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(12):2361-8;
119. Ma A, Shroff R, Hothi D, Lopez MM, Veligratli F, Calder F, Rees L, A comparison of arteriovenous fistulas and central venous lines for long-term chronic haemodialysis., *Pediatr Nephrol.* 2013 Feb;28(2):321-6. Epub 2012 Oct;
120. Fischbach M, Edefonti A, Schröder C, Watson A, European Pediatric Dialysis Working Group, Hemodialysis in children: general practical guidelines, *Pediatr Nephrol.* 2005;20(8):1054. Epub 2005 Jun 10;
121. Wartman SM, Rosen D, Woo K, Gradman WS, Weaver FA, Rowe V, Outcomes with arteriovenous fistulas in a pediatric population., *J Vasc Surg.* 2014 Jul;60(1):170-4. Epub 2014 Mar 7;
122. Lesley Rees, MD, FRCPCH, Hemodialysis for children with chronic kidney disease, *UpToDate*;
123. Shanahan CM. Mechanism of vascular calcification in renal disease. *Clin Nephrol.* 2005;63:146-57;
124. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2011 Annual Dialysis Report. <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf> (Accessed on June 17, 2016);

125. 2017 US Renal Data System report. Chapter 7: ESRD among Children, Adolescents, and Young Adults. Bethesda, MD 2017. [https://www.usrds.org/2017/download/v2\\_c07\\_Pediatric\\_17.pdf](https://www.usrds.org/2017/download/v2_c07_Pediatric_17.pdf) (Accessed on August 08, 2018);
126. KDOQI, National Kidney Foundation, KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease, *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11;
127. Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, Bak M, Rees L, Cano F, Munarriz RL, Chua A, Pesle S, Emre S, Urzykowska A, Quiroz L, Ruscasso JD, White C, Pape L, Ramela V, Printza N, Vogel A, Kuzmanovska D, Simkova E, Müller-Wiefel DE, Sander A, Warady BA, Schaefer F, International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry, Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis., *SO, J Am Soc Nephrol.* 2013;24(4):665. Epub 2013 Mar 7;
128. Bradley A Warady, MD, Darcy K Weidemann, MD, MHS, Tarak Srivastava, MD, Chronic kidney disease in children: Complications, *UptoDate- review current through:May 2022;*
129. Parekh RS, Carrol CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end stage kidney disease. *J Pediatr.*2002;141(2):191-7;
130. Rees L. Management issues in children with renal disease; growth, nutrition and pubertal development. In: *Evidence-Based Nephrology*, Molony DA, Craig JC (Eds), Wiley-Blackwell, Malden, MA 2009. p.654;
131. Ardissio G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of chronic renal failure in children : data from the IalKid project. *Pediatrics.*2003;111(4 Pt 1): e382-7;
132. Stapels AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children . *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*,2010;5(12):2172-9;
133. Wuhl E, Mehls O, Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int*, 2004;66(2):768-76;
134. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schafer F, Mehls O. Randomised multicenter study of a low protein diet on the progression of chronic renal failure in children .

European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet*.1997;349(9059):1117-23;

135. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, Wong C, Mak RH, Moxey- Mims M, Warady BA. Metabolic abnormalities, cardiovascular Disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*.2011;6(9):2132-40;

136. Whul E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Pecco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas –Afonso A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas –Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sally P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1639-50;

137. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Santoro EP, Sisk CM, Lam C, Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int*,2012;82(7):819-26;

138. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int*.2003;63(6):2254-61;

139. Waller S, Shroff R, Freemont S, Rees L. Bone histomorphometry in children prior to commencing renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*.2008;23.1523-9;

140. Finch JL, Lee DH, Liapis H, Ritter C, Zhang S, Saurez E, Ferder L, Slatopolski E. Phosphate restriction significantly reduces mortality in uremic rats with established vascular calcification. *Kidney Int*. 2013;84:1145-53;

141. ReesL. What parathyroid hormon levels should we aim for in children stage 5 chronic kidney disease;what is the evidence? *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:179-84;

142. Foley RN, Psrfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*.1998;32:S112-9;

143. Russo d, Palmier G, De Blasio Ap, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CFR not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44:1024-30;

144. Mitsneces MM, Kimball TR, Kartal j, Witt SA, Glascock BJ; Khoury PR, Daniels SR. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:2796-803;



145. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:397-405;
146. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.*2006; 70:1858-65;
147. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Metha R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.*2005;68:1815-24;
148. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssonhn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT. Effect of calcium-based versus non-calcium based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease; an update systematic review and meta-analysis. *Lancet.*2013;382:1268-77;
149. Carlson J, Gerson AC, Matheson MB, Manne S, Warady BA, Hooper SR, Lande M, Harshman LA, Johnson RJ, Shinnar S, Kogon AJ, Furth S. A longitudinal analysis of the effect of anemia on health-related quality of life in children with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(9):1659. Epub 2020 Apr 24;
150. Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BA, Wonderling D, Connell R, Stephens S, Mikhail AI, Fogarty DG, Cooper JK, Dring B, Devonald MA, Brown C, Thomas ME. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis.* 2016 Apr;67(4):548-58. Epub 2016 Jan 4;
151. Rheault MN, Molony JT, Nevins T, Herzog CA, Chavers BM. Hemoglobin of 12 g/dl and above is not associated with increased cardiovascular morbidity in children on hemodialysis. *Kidney Int.* 2017;91(1):177. Epub 2016 Nov 16;
152. Schaefer F, Hoppe B, Jungraithmayr T, Klaus G, Pape L, Farouk M, Addison J, Manamley N, Vondrak K. Safety and usage of darbepoetin alfa in children with chronic kidney disease: prospective registry study. *Pediatr Nephrol.* 2016 Mar;31(3):443-53. Epub 2015 Oct 19;
153. Warady BA, Barcia J, Benador N, Jankauskiene A, Olson K, Podracka L, Shavkin A, Srivaths P, Wong CJ, Petersen J. De novo weekly and biweekly darbepoetin alfa dosing in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(1):125. Epub 2017 Aug 17;

154. Wilson AC, Flynn JT. Blood pressure in children with chronic kidney disease: lessons learned from the Chronic Kidney Disease in Children Cohort Study. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(7):1203. Epub 2019 Aug;
155. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et.al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3) Epub 2017 Aug 21;
156. van den Belt SM, Heerspink HJL, Kirchner M, et.al. Discontinuation of RAAS Inhibition in Children with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):625. Epub 2020 Apr 6;
157. Baek HS, Kim SH, Kang HG, et.al. Dyslipidemia in pediatric CKD patients: results from KNOW-PedCKD (KoreaN cohort study for Outcomes in patients With Pediatric CKD). *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1455. Epub 2020 Mar 30;
158. Gwo Tsann Chuang, I-Jung Tsai, Young-Kwei Tsau. Serum Creatinine Reference Limits in Pediatric Population- A single Center Electronic Health Record-Based Database in Taiwan. *Front Pediatr.* 2021;9:794346;
159. Cal H.Robinson, Rahul Chanchlani. High Blood Pressure in Children and Adolescents: Current Perspectives and Strategies to Improve Future Kidney and Cardiovascular Health *Kidney International Reports* ;Volume 7,Issue 5,May 2022, Pages 954-970;
160. Marcia C.Riyuzo, Liciana V. De A.Silveira, Celia S.Macedo,Jose R.Fioretto; Predictive factors of mortality in pediatric patients with acute renal injury associated with sepsis; *Jounal of Peditria*, January-February 2017,Vol.93.Issue 1;
161. L.G.Forni, M Darmon, M Ostermann, H.M. Oudeman-vas-Strateen. et.al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017 Jun;43(6):855-866;
162. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, et.al. CKD Prognosis Consortium ( 2015)Estimated glomerular filtrationrate and albuminuria for prediction ofcardiovascular outcomes : a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:514-525;
163. Fang Wang, Jie Diang Pediatric Acute Kidney Injury to the Subsequent CKD Transition . *Kidney Dis* 2021; 7:10-13;
164. Erin Hessey, Nabil Melhem, Rashid Alobaidi et.al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Is Not all Acute : Lessons Over the Last 5 Years; *Frontiers Pediatrics* 9:648587, March 2021;

165. Brown IR, Hisey WM, Marshal Ej, Likos DS, Nichols EL, Everett AD et.al. Acute kidney injury severity and long -termn readmission and mortality after cardiac surgery. *Ann.Thorac Surg*(2016) 102:1482-9;
166. Olivia Gillion Boyer MD. Evaluation of proteinuria in children. *UptoDate* Oct 21,2020;
167. Medindia Content Team . Calculator reviewed by The Medindia Medical Review Team Last Updated on Nov 26, 2021;
168. Bacchetta J . Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of high PTH levels. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(3):493. Epub 2019 Nov 6;
169. Tarak Srivastava, Bradley A Warady ; Pediatric chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD); last updated: Dec 20, 2021;
170. Joseph T Flynn, Initial management of hypertensive emergencies and urgencies in children, *UptoDate2022*, Reproduced with permission from: *Pediatrics*, Vol. 140, doi: 10.1542/peds.2017-1904. Copyright © 2017 by the AAP-2017 American Academy of Pediatrics updated definitions for pediatric blood pressure categories.

## LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- 1.** Elena Camelia BERGHEA, Mihaela BĂLGRĂDEAN, **Ionela – Loredana POPA**. *Correlation between idiopathic nephrotics syndrome and atopy in children – Short Review* – MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, 2017; 12(1): 55-58. [https://www.maedica.ro/articles/2017/1/2017\\_12\(15\)\\_No1\\_pg55-58.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2017/1/2017_12(15)_No1_pg55-58.pdf).
- 2.** **Ionela – Loredana POPA**, Mihaela BĂLGRĂDEAN, Anca CROITORU. *Long – term study in children with steroid – resistant nephrotic syndrome progressing to end – stage renal disease* – MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, 2022; 17(2): 271-276. [https://www.maedica.ro/articles/2022/2/2022\\_17\(20\)\\_No2\\_pg271-276.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2022/2/2022_17(20)_No2_pg271-276.pdf).