

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR
KLINIKA ZA PEDIATRIJO
ENOTA ZA PEDIATRIČNO NEFROLOGIJO IN ARTERIJSKO HIPERTENZIJO
KATEDRA ZA PEDIATRIJO, MEDICINSKA FAKULTETA MARIBOR

IV. PEDIATRIČNA NEFROLOŠKA ŠOLA

Zbornik predavanj



PREVENTIVA IN ZDRAVLJENJE KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

2. september 2022

Višja strokovna šola za gostinstvo
in turizem Maribor (velika dvorana)

Urednik:

Nataša Marčun Varda

Avtor naslovnice srečanja:

Ingrid Ladinek Korez

Avtor logotipa:

Ingrid Ladinek Korez

Recenzenta:

Prof. dr. Robert Ekart, dr. med.

Doc. dr. Mojca Dobnik, dipl. m. s., univ. dipl. org.

Lektorica za slovenščino:

Katarina Faganel

Lektorica za angleščino:

Mag. Dianne Jones, dr. med.

Izdal in založil:

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

Tisk:

Dravski tisk, Maribor

Naklada:

200 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616.62-008.22-053.2(082)

PEDIATRIČNA nefrološka šola (4 ; 2022 ; Maribor)

Preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni : zbornik predavanj / IV. pediatrična nefrološka šola, 2. september 2022, Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem, Maribor ; [urednik Nataša Marčun Varda]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2022

ISBN 978-961-7039-58-0

1. Marčun-Varda, Nataša

COBISS.SI-ID 119387907

Organizacijski odbor:

Mladen Crnobrnja

Sonja Golob Jančič

Martina Filipič

Mirjam Močnik

Tadej Petek

Rebeka Gerlič

Monika Pevec

Nataša Marčun Varda

Strokovni odbor:

Mladen Crnobrnja

Sonja Golob Jančič

Martina Filipič

Mirjam Močnik

Monika Pevec

Nataša Marčun Varda

KAZALO

SEZNAM SODELUJOČIH

ZBORNIKU NA POT

KLIRENS KOT OSNOVA NORMALNE IN PATOLOŠKE FIZIOLOGIJE LEDVIC: GRAFIČNI UVOD Jurij Dolenšek, Andraž Stožer	15
PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI – POGLED INTERNISTA NEFROLOGA Eva Jakopin, Sebastjan Bevc	29
MOŽNOSTI GENETSKEGA DIAGNOSTICIRANJA PRI PREPREČEVANJU IN DIAGNOSTICIRANJU KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH Danijela Krgović	35
VLOGA LEDVIČNE BIOPSIJE PRI DIAGNOSTICIRANJU VZROKOV KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH IN ODRASLIH Nika Kojc	41
LEDVIČNO ZDRAVJE IN PREVENTIVA KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH Nataša Marčun Varda	49
METODE DOLOČANJA GLOMERULNE FILTRACIJE Sonja Golob Jančič	61
PEDIATRIČNI BOLNIK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO – OSNOVNO DIAGNOSTICIRANJE Tjaša Hertiš Petek, Tadej Petek, Nataša Marčun Varda	69
NEKATERE NOVEJŠE PREVENTIVNE IN DIAGNOSTIČNE METODE PRI OBRAVNAVI OTROK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	75
ZDRAVLJENJE OTROKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO Martina Filipič, Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	81
PREVENTIVNI UKREPI IN VODENJE BOLNIKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO – POGLED PEDIATRA NA PRIMARNI RAVNI Špela Žnidaršič Reljič, Nataša Marčun Varda	87
OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE ZAPLETOV KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	97
METODE NADOMESTNEGA LEDVIČNEGA ZDRAVLJENJA Mladen Crnobrnja	107
VLOGA RADIOLOGA PRI OBRAVNAVANJU PEDIATRIČNIH BOLNIKOV S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO Damjana Ključevšek, Vesna Potočnik Tumpaj	119
VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI OBRAVNAVI OTROK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO IN PRI NJENEM PREPREČEVANJU Monika Pevec, Bojana Klobasa	125
VLOGA DIETETIKA PRI PREPREČEVANJU IN OBRAVNAVI PEDIATRIČNIH BOLNIKOV S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO Mojca Podgoršek, Mirjam Koler Huzjak	129
PSIHOSOCIALNI VIDIKI IN IZZIVI ŽIVLJENJA OTROK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO Jernej Vidmar	133
CEPLJENJE IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN PRI OTROCIH Martina Filipič	141
COVID-19 IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN PRI OTROCIH Sonja Golob Jančič	149
BOLNICA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO: PRIKAZ PRIMERA Tadej Petek, Nataša Marčun Varda	153

SEZNAM SODELUJOČIH

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., spec. internist
Mladen Crnobrnja, dr. med., spec. pediater
Doc. dr. Jurij Dolenšek, univ. dipl. biol.
Asist. Martina Filipič, dr. med., spec. pediater
Bojana Klobasa, dipl. m. s.
Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med., spec. pediater
Tjaša Hertiš Petek, dr. med.
Doc. dr. Nika Kojc, dr. med., spec. patolog
Mirjam Koler Huzjak, dipl. m. s., spec. klin. dietetike
Asist. dr. Eva Jakopin, dr. med., spec. internist
Prof. dr. Damjana Ključevšek, dr. med., spec. radiolog
Asist. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.
Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., spec. pediater, svetnik
Asist. Mirjam Močnik, dr. med.
Tadej Petek, dr. med.
Monika Pevec, dipl. m. s., mag. zdrav. – soc. manag.
Mojca Podgoršek, dipl. m. s., spec. klin. dietetike
Vesna Potočnik Tumpaj, dr. med., spec. radiolog
Izr. prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.
Prof. dr. Attila Szabo, dr. med., spec. pediater
Asist. Jernej Vidmar, spec. klin. psihologije
Špela Žnidaršič Reljič, dr. med., spec. pediater

MODERATORJI POSAMEZNIH SKLOPOV

PRVI SKLOP: Nataša Marčun Varda, Mladen Crnobrnja

DRUGI SKLOP: Martina Filipič, Mirjam Močnik

TRETJI SKLOP: Monika Pevec, Sonja Golob Jančič

ZBORNIKU NA POT

***Ne bojte se počasne rasti,
bojte se ostati na mestu.***

(Kitajski pregovor)

Pediatrična nefrološka šola, že četrta po vrsti, je po letu dni ponovno pred vrati. Čeprav smo po tihem in morda celo upravičeno upali, da tokrat covid-19 le ne bo posegel v dogajanje, se to žal ni zgodilo. Že tretje leto zapored naše vsakoletno srečanje poteka v negotovi epidemiološki situaciji. A se ne damo! Z odločnimi koraki stopamo naprej in neustrašno uresničujemo smelo vizijo, da šola postane tradicionalna. Odločili smo se, da letos dogodek ne bo »hibriden«. Najbolje je namreč, da covid-19 vdano sprejmemo kot del vsakdana ter ob upoštevanju smotrnih epidemioloških ukrepov na vseh segmentih živimo in delamo čim bolj normalno naprej. V zadnjih mesecih se je sicer življenje bolj ali manj vrnilo v »predkovidne« tirnice in ljudem dalo nov delovni zagon. To pomeni, da smo se zdravstveni delavci lotili tudi zaostankov v obliki dolgih čakalnih vrst, s katerimi se soočajo naši bolniki.

Na tokratnem srečanju obravnavamo preventivo in zdravljenje kronične ledvične bolezni pri otrocih. Čeprav je bolezen relativno redka, je prav preprečevanje najpomembnejši del obravnave tako z zdravstvenega kot tudi z ekonomskega vidika. Vključuje vse profile zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo tudi pri zdravljenju, če smo najzgodnejše stopnje preventive morda zamudili. V tej smeri je zastavljen tudi koncept letošnje šole, ki teoretična znanja nadgrajuje s praktičnimi delavnicami ter poudarja timsko delo in multidisciplinarni pristop. K sodelovanju smo povabili tudi pediatre primarne ravni, ki pomembno sodelujejo pri obravnavi naših bolnikov. Prav zdaj poteka prenova preventivnih programov v pediatriji, ki mora zadržati osnovni spekter preventivnih ledvičnih preiskav, naša želja pa je v sklop sistematskih pregledov na vseh stopnjah vključiti tudi druge dejavnosti, usmerjene v ohranjanje ledvičnega zdravja.

V luči pandemije smo posebno poglavje namenili tudi cepljenju bolnikov s kronično ledvično boleznijo in njihovi obravnavi v primeru okužbe z virusom SARS CoV2. Ob začetni zaskrbljenosti in nepredvidljivosti poteka okužbe, zlasti pri imunsko oslabele bolnikih, smo bili veseli, da je bilo težkih bolezenskih potekov malo in da smo imeli tudi za otroke na voljo vsa razpoložljiva zdravila.

Zbornik predavanj, ki smo ga tudi letos pripravili in izdali v tiskani obliki, bo nadvse dragocena pomoč pri delu z našimi bolniki. Tokrat vsebuje kar 19 prispevkov s področja kronične ledvične bolezni in tako pokriva prav vse vidike obravnave ledvičnih bolnikov. Da bi nova znanja dosegla čim večji krog ljudi, je v elektronski obliki prosto dostopen tudi na internetni strani UKC Maribor.

Vsako leto poudarim, in ne kar tjavdan, da je srečanje namenjeno tudi medsebojnemu izmenjevanju izkušenj in prijetnemu druženju. Izkoristite srečanje tudi v tem pogledu, da se boste domov vrnili ne le z znanjem in s praktičnimi izkušnjami, ampak tudi z lepimi vtisi in z dobro energijo.

Ob tej priložnosti se zahvaljujem vsem, ki aktivno sooblikujejo dogajanje; za vztrajanje in nesebično pomoč pri organizaciji pa celotni ekipi Enote za pediatrično nefrologijo. Hvala tudi vsem, ki skrbijo za čim boljše obravnavo naših bolnikov, in vsem vam, ki z vsakoletno udeležbo na srečanju izražate podporo in nas spodbujate, da nadaljujemo v načrtani smeri. Veliki Louis Pasteur je zaupal: "Naj vam izdam skrivnost, ki me je vodila do mojega cilja. Moja moč leži v moji vztrajnosti".

Verjamem in vem, da bomo na naši poti vztrajali še naprej!

Nataša Marčun Varda

IV. PEDIATRIČNA NEFROLOŠKA ŠOLA

**PREVENTIVA IN
ZDRAVLJENJE
KRONIČNE LEDVIČNE
BOLEZNI**

KLIRENS KOT OSNOVA NORMALNE IN PATOLOŠKE FIZIOLOGIJE LEDVIC: GRAFIČNI UVOD

CLEARANCE AS THE BASIS OF NORMAL AND PATHOLOGICAL RENAL PHYSIOLOGY: A GRAPHICAL INTRODUCTION

Jurij Dolenšek^{1,2}, Andraž Stožer¹

¹Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

²Fakulteta za naravoslovje in matematiko, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Vloga ledvic pri uravnavanju količine in sestave zunajcelične tekočine je ključna za razumevanje razvoja ter za diagnosticiranje in zdravljenje bolezenskih stanj, kot je ledvično popuščanje. V prvem delu prispevka podrobno opisujemo fizikalne in molekularne procese prenosa snovi v ledvicah vzdolž različnih delov nefrona in procese, ki vodijo v učinkovito homeostazo vode v človeškem telesu, v drugem delu pa se osredotočamo na spremembe koncentracij topljencev in na kislinsko-bazično ravnovesje človeškega telesa v zdravju in bolezni. Kvalitativne opise procesov nadgradimo s kvantifikacijo fizioloških parametrov, s katerimi lahko pojasnimo njihove spremembe pri ledvičnem popuščanju. Kvantitativni in grafični pristop naj študentom in mladim zdravnikom pomagata med študijem te kompleksne problematike, koristita pa naj tudi klinikom, ki želijo ponoviti osnove in karseda učinkovito obravnavati bolnike z disfunkcijo ledvic.

Ključne besede: klirens, fiziologija ledvic, prosta voda, natrij, kalij, fosfat, kislinsko-bazično ravnovesje.

ABSTRACT

The role of the kidneys in regulating the amount and composition of extracellular fluid is crucial for understanding the development, diagnosis, and treatment of diseases such as renal insufficiency. In the first part of this article, we describe in detail the physical and molecular processes of renal transport of substances along the different parts of the nephron and the processes that lead to efficient water homeostasis in the human body. In the second part, we focus on changes in solute concentrations and acid-base balance in the human body in health and disease. Qualitative descriptions of the processes are supplemented by quantification of the physiological parameters that explain their changes in renal failure. Such a quantitative and graphical approach should assist students and young physicians in their study of this complex subject, and clinicians to review the fundamentals and more effectively manage patients with renal dysfunction.

Key words: clearance, renal physiology, free water, sodium, potassium, acid-base balance.

UVOD

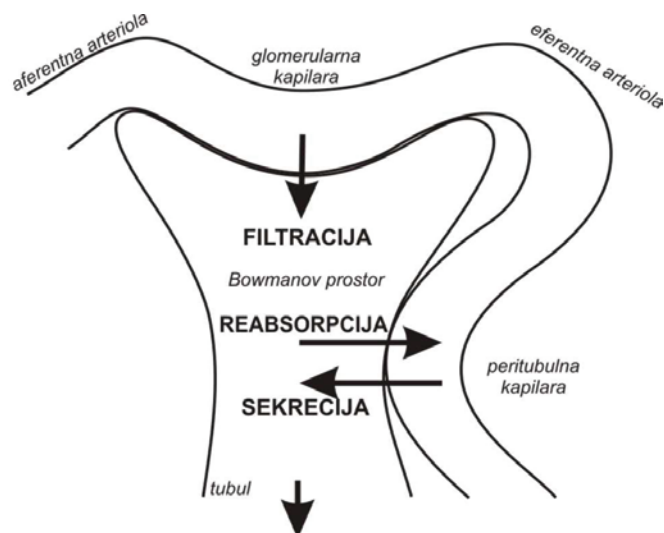
Primarna naloga ledvic je uravnavanje količine in sestave zunajcelične tekočine in posredno tudi znotrajcelične tekočine. V fizioloških razmerah senjuna sestava spreminja predvsem po vnosu hrane in tekočin v organizem ter med telesno dejavnostjo. Poleg vzdrževanja homeostaze vode in elektrolitov ledvice tudi izločajo škodljive snovi (npr. kreatinin, sečno kislino, sečnino, nebeljakovinske dušikove spojine itd.) in telesu tuje snovi (zdravila), v sodelovanju s pljuči pa vzdržujejo kislinsko-bazično ravnovesje (z izločanjem/reabsorpcijo H^+ in HCO_3^-) in sodelujejo pri srednjeročnem in dolgoročnem uravnavanju arterijskega tlaka. Pomembna je tudi njihova endokrina vloga (tvorba in izločanje eritropoetina, aktivacija kalcitriola). V

prispevku se osredotočamo na procese, ki opredeljujejo transport izbranih specifičnih topljencev v ledvicah.

PROCESI PRENOSA SNOVI V LEDVICAH

Pretok krvi skozi ledvice (*angl.* renal blood flow, RBF) predstavlja približno 20 % minutnega volumna srca ali približno 1000 ml/min krvi. Kri po aferentnih arteriolah doseže glomerulne kapilare, v njih pa poteka prvi proces prenosa snovi, to je filtracija. Celični elementi krvi so preveliki, da bi se lahko filtrirali, zato filtracijo navadno normiramo oziroma podajamo relativno glede na tisti del pretoka krvi, ki ga predstavlja pretok plazme. Pretok plazme skozi ledvice (*angl.* renal plasma flow, RPF)

predstavlja dobro polovico RBF ali približno 600 ml/min. Filtrira se približno ena petina RPF ali približno 120 ml/min, kar imenujemo hitrost glomerulne filtracije (angl. glomerular filtration rate, GFR). Topljenci in voda glede na zahteve organizma bodisi dodatno prehajajo v tubule iz peritubulnih kapilar, kar imenujemo sekrecija, ali iz tubulov nazaj v peritubulne kapilare, kar je reabsorpcija. Velja, da je masni oziroma množinski pretok topljencev in vode v seču vedno enak seštevku masnih tokov vseh treh procesov, to je filtracije, sekrecije in reabsorpcije (Slika 1) (1).



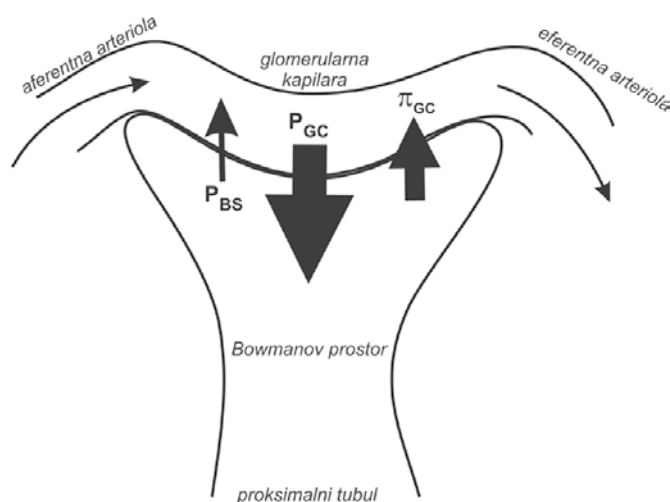
IZLOČANJE = FILTRACIJA + SEKRECIJA - REABSORPCIJA

Slika 1: Masni pretoki snovi v ledvicah. S procesom filtracije se del krvne plazme filtrira, topljenci različno učinkovito prehajajo filtracijsko pregrado, predvsem glede na velikost in naboj. Za praktično vse v prispevku obravnavane topljence velja, da se filtrirajo prosto, torej tako, da je njihova koncentracija v filtratu praktično enaka koncentraciji v plazmi. S procesom sekrecije topljenci in voda prehajajo v tubule iz peritubulnih kapilar, s procesom reabsorpcije pa iz tubulov nazaj v peritubulne kapilare. Masni pretok tako topljencev kot vode v seču je vedno enak seštevku masnih tokov filtracije, sekrecije in reabsorpcije.

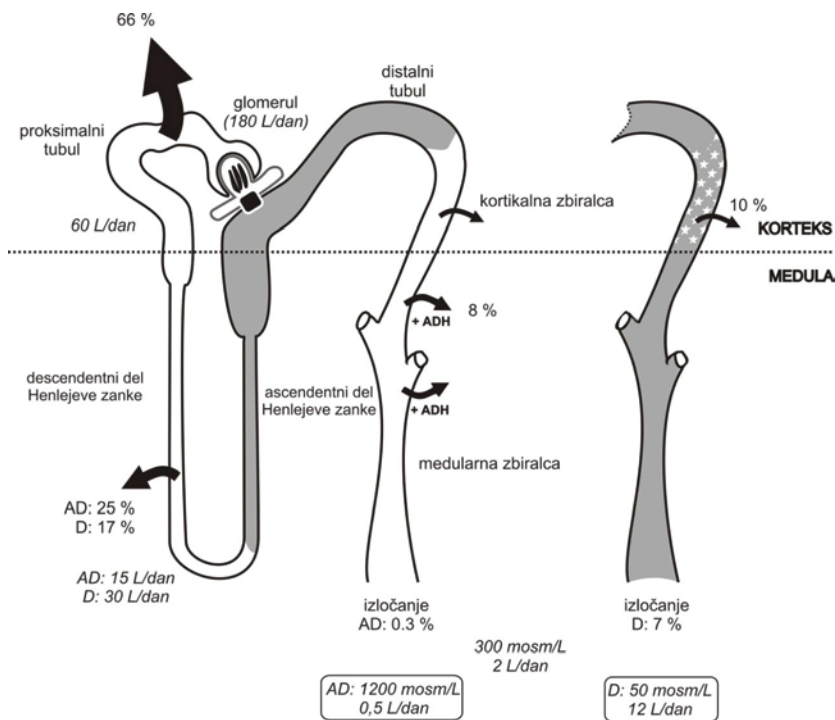
Proces nastajanja seča se prične z ultrafiltracijo plazme preko glomerulne filtracijske pregrade, ki je sestavljena iz endotela glomerulnih kapilar in njegove bazalne membrane ter iz podocitnega epitela in njegove bazalne membrane, v svetlino Bowmanovega prostora. Ultrafiltrat, ki nastane v tem procesu, imenujemo primarni seč. Tipična hitrost glomerulne filtracije (angl. glomerular filtration rate, GFR) za obe ledvici je približno 120 ml/min ali 180 l/dan.

Če upoštevamo, da je pretok krvi skozi ledvice 20 % minutnega volumna srca (5 l/min) in da je hematokrit 0,40, je pretok krvne plazme skozi ledvice približno 860 l/dan! Če se v glomerulih filtrira približno 20 % krvne plazme (173 l/dan), to pomeni, da vsa količina krvne plazme v telesu vsak dan približno 50-krat preide filtracijsko pregrado (če upoštevamo, da ima človek 6 l krvi in hematokrit 0,40).

GFR določajo tlačne razlike med svetlino kapilar in Bowmanovim prostorom (Slika 2). Ultrafiltracijo raztopine v svetlino Bowmanovega prostora favorizirata hidrostatski tlak v glomerulni kapilari (P_{GC}) in onkotski tlak v Bowmanovem prostoru (π_{BS}). Zaradi izjemno majhne filtracije za onkotski tlak najpomembnejše beljakovine, tj. albumina, je slednji skoraj enak nič. Filtraciji nasprotujeta hidrostatski tlak v svetlini Bowmanovega prostora (P_{BS}) in onkotski tlak v kapilarah glomerulov (π_{GC}) (Slika 2). Filtracija specifičnih molekul ni odvisna le od GFR (procesa, ki jih nosi v svetlino Bowmanovega prostora), ampak tudi od njihove koncentracije ter od velikosti in naboja molekul. Ioni in majhne molekule (voda, glukoza, urea, inulin) prosto prehajajo filtracijsko pregrado, zato je filtracija zmnožek GFR in koncentracije. Beljakovine slabo prehajajo filtracijsko pregrado (delež prehoda 75 % za mioglobin, 3 % za hemoglobin, < 1 % za serumski albumin). Celice v normalnih razmerah filtracijske pregrade ne prehajajo in imajo filtracijo nič. Na GFR vpliva arterijski tlak, saj spreminja P_{GC} . Tlak v glomerulni kapilari se samoregulira, zato GFR kljub razmeroma velikim nihanjem v srednjem arterijskem tlaku (približno v območju med 80 mmHg in 180 mmHg) ostaja skoraj nespremenjen.



Slika 2: Glomerulna filtracija. Hidrostatski tlak v glomerularni kapilari (P_{GC}) favorizira filtracijo plazme v nefron. Hidrostatski tlak v Bowmanovem prostoru (P_{BS}) in onkotski tlak v kapilarah glomerulov (π_{GC}) nasprotujeta filtraciji.



Slika 3: Reabsorpcija vode vzdolž nefrona. Primarni seč vsebuje 180 litrov vode. Večina se reabsorbira v proksimalnem tubulu, približno petina pa v navzdolnjem delu Henlejeve zanke. Najmanjši del se privzame v kortikalnih in medularnih zbiralcih, ta privzem je natančno uravnavan z ADH. Siva barva označuje neprepustnost stene za vodo. Vzdolž delov nefrona je s puščicami označena smer prehajanja vode, številke podajajo vrednosti reabsorpcije vode kot delež GFR. Podani so tudi pretoki seča v posameznih odsekih nefronov, izraženi kot litri/dan.

Legenda: AD – antidiureza; D – diureza; ADH – antidiuretični hormon; GFR – hitrost glomerulne filtracije.

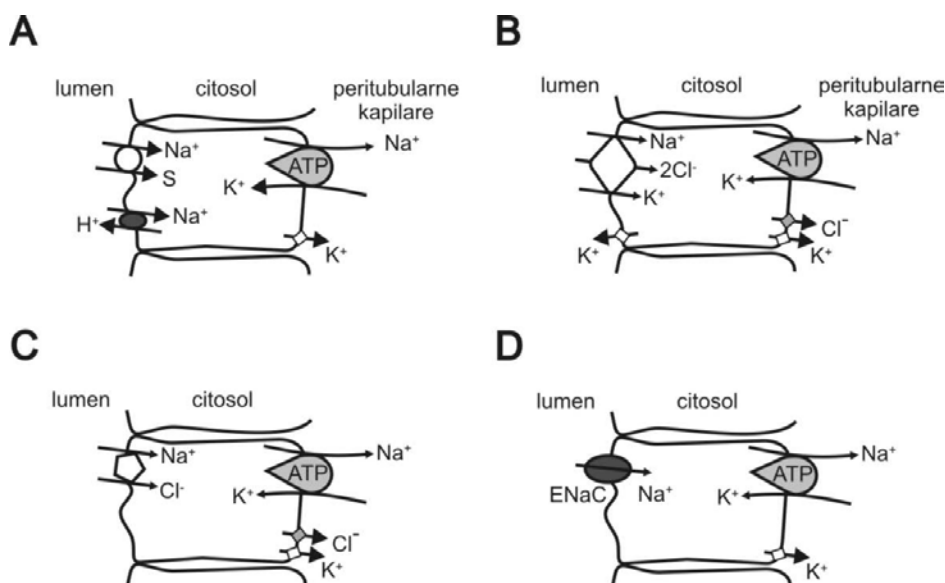
Primarna naloga ledvic je uravnavanje volumna in osmolarnosti telesnih tekočin. S procesom filtracije nastane glede na plazmo izoosmotski primarni seč, ki poleg približno 180 l vode ob koncentraciji topljencev v plazmi približno 300 mOsm vsebuje na dan tudi skoraj neverjetnih 54 mOsm topljencev. Če bi bil topljenec samo NaCl pri koncentraciji 150 mmol/l (kar ustreza 300 mOsm/l), bi masa dnevno filtriranega NaCl znašala skoraj 1,6 kg. V resnici na dan v telo vnesemo približno 1–2 litra vode in približno 600 mOsm topljencev, ki se morajo izločiti z sečem. To pomeni, da se mora od 180 l filtrirane vode reabsorbirati 178–179 l, od filtriranih topljencev pa vsi, razen 600 mOsm. Če predpostavimo, da je volumen dnevnega seča približno 1,5 l in da je v tem volumnu 600 mOsm topljencev, je koncentracija seča 450 mOsm. To velja za razmere ničelne bilance topljencev in vode. Če je bilanca vode negativna, ker v telo vnašamo manj vode, kot je izgublamo, bodisi zaradi majhnega vnosa ali velikih izgub (npr. zaradi perspiracije), ledvice korigirajo bilanco z dodatno reabsorpcijo vode, pri čemer nastane manjši volumen bolj koncentriranega seča. Če je bilanca pozitivna, ledvice korigirajo bilanco tako, da reabsorbirajo manj

vode in nastane večji volumen redkejšega seča. Osmolarnost seča se lahko fiziološko spreminja in znaša najmanj 50 mOsm in največ 1200 mOsm (2,3). Če tipična dnevna količina zaužitih in izločenih topljencev ostaja približno 600 mOsm (ker jih toliko zaužijemo s hrano), pripadajoči volumen proizvedenega seča znaša največ 12 l/dan (vodna diureza, osmolarnost seča 50 mOsm) in najmanj 0,5 l/dan (antidiureza, osmolarnost seča 1200 mOsm). Kar dve tretjini filtrirane vode se reabsorbirata že v proksimalnem tubulu, zato samo približno 60 l vode na dan doseže bolj distalne dele nefrona (Slika 3). Nato se še približno petina GFR privzame v descendentnem delu Henlejeve zanke, a je omenjeni privzem že nekoliko odvisen od tega, ali ledvice vodo zadržujejo ali jo izločajo. Ascendentni (navzgornji) del Henlejeve zanke in distalni tubul sta za vodo neprepustna, v zbiralcih pa antidiuretični hormon (ADH) uravnava razliko v volumnu izločenega seča med diurezo in antidiurezo (1,4).

Reabsorpcija vode je tesno povezana z reabsorpcijo topljencev, predvsem natrija (Na^+), in je odvisna od prevodnosti delov nefrona za vodo. Reabsorpcija vode poteka pasivno in sledi privzemu topljencev. Če stena nefrona ni prepustna za vodo, se ob reabsorpciji topljencev seč v svetlini nefrona redči (tj. osmolarnost se zmanjšuje).

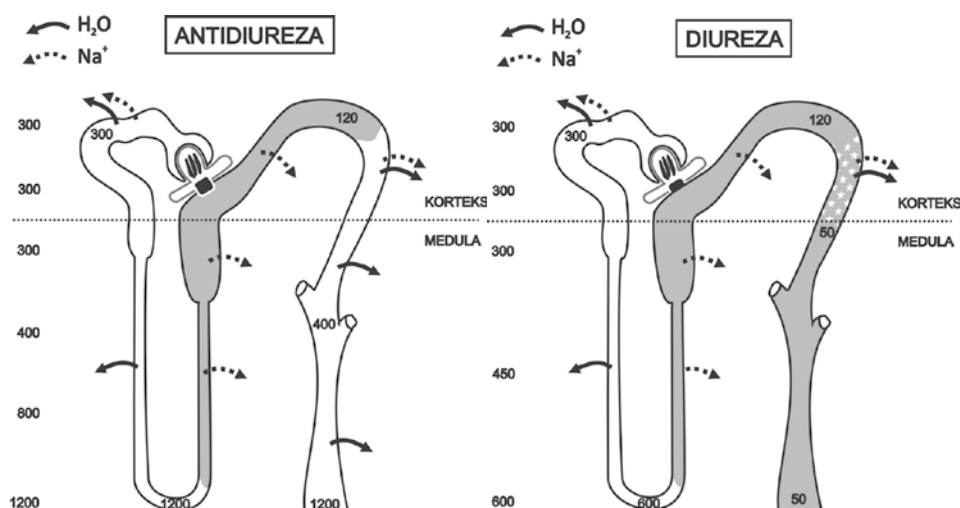
V proksimalnem tubulu je glavno gonilo za reabsorpcijo vode aktivni privzem Na^+ . Mehanizem poganja bazolateralna Na^+/K^+ črpalka, ki preko plazmaleme vzdržuje gradient za Na^+ (Slika 4A). Na apikalni strani se ta gradient izkoristi za sekundarno aktivno reabsorpcijo filtriranega Na^+ v celico s pomočjo kotransporta z glukozo ali aminokislinami ali s pomočjo antiporta s H^+ . Ker je stena proksimalnih tubulov dobro prepustna za vodo, reabsorpcija topljencev po eni strani povzroči osmotsko reabsorpcijo vode, po drugi strani pa tudi izoosmotski seč (300 mOsm/l) v tem odseku nefrona.

Descendentni (navzdolnji) del Henlejeve zanke je razmeroma dobro prepusten za vodo. Osmolarnost intersticija Henlejeve zanke dosega vrednosti do 1200 mOsm/l. Razlika med visoko osmolarnostjo intersticija in osmolarnostjo seča (300 mOsm/l, ko priteče iz proksimalnih tubulov) poganja reabsorpcijo vode.



Slika 4: Reabsorpcija Na^+ vzdolž nefrona. Reabsorpcija Na^+ v celicah proksimalnega tubula (A), navzgornjega dela Henlejeve zanke (B), distalnega tubula (C) in v glavnih celicah kortikalnih zbiralcev (D).

Legenda: S – glukoza; aminokisline (angl. solutes); ENaC – apikalni Na^+ kanal (angl. epithelial Na channel).



Slika 5: Med antidiurezo (levo) ledvice proizvajajo minimalen volumen maksimalno koncentriranega seča in v telo vračajo prosto vodo. Siva barva označuje neprepustnost stene za vodo. Števila označujejo osmolarnost (mOsm/l). Puščice označujejo pasivni prehod vode (polna črta) in prehod Na^+ (črtkana črta). Med diurezo (desno) nastaja maksimalni volumen minimalno koncentriranega seča, iz telesa se odvzema prosta voda.

Ascendentni (navzgornji) del Henlejeve zanke in **distalni tubul** imenujemo dilucijski segment, saj se v tem delu seč razredči približno 10-krat, tj. iz 1200 mOsm/l na približno 120 mOsm/l. Ta del nefrona je namreč praktično neprepusten za vodo, potekata pa tako aktivni kot pasivni privzem Na^+ . Aktivni privzem poteka s kotransporterjem $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ na apikalni membrani na navzgornjem delu Henlejeve zanke (Slika 4B) in s kotransporterjem Na^+/Cl^- v distalnem tubulu (Slika 4C). Oba tipa kotransporta poganja bazolateralna Na^+/K^+ črpalka z vzdrževanjem koncentracijskega gradienta za Na^+ . Črpalka hkrati

omogoča prehod Na^+ preko bazolateralne membrane v intersticij. Zaradi neprepustnosti tega dela nefrona za vodo se v njem ne privzema.

Reabsorpcija vode v kortikalnih in medularnih zbiralcih je v nasprotju s prej opisanimi proksimalnimi deli nefrona močno odvisna od prisotnosti plazemskega ADH, imenovanega tudi arginin vazopresin (AVP). ADH se izloča v telesu v primeru negativne bilance vode in vodi v **antidiurezo**, to je izločanje zelo majhnega volumna maksimalno koncentriranega ali hiperosmolarne seča (Slika 5).

Že majhno povečanje osmolarnosti krvne plazme (za 1 %) sproži izločanje ADH iz nevrohipofize in zadrževanje vode v telesu, kar po principu negativne povratne zanke normalizira zvišano osmolarnost. ADH poveča prevodnost glavnih (principalnih) celic kortikalnih in medularnih zbiralc. Vezava na receptorje tipa V_2 na bazolateralni membrani sproži zlivanje veziklov, ki imajo v membrani akvaporine tipa 2 (AQP2), z apikalno membrano. Prevodnost bazolateralne membrane je zagotovljena s konstitutivno prisotnostjo AQP3 in 4 in je neodvisna od ADH.

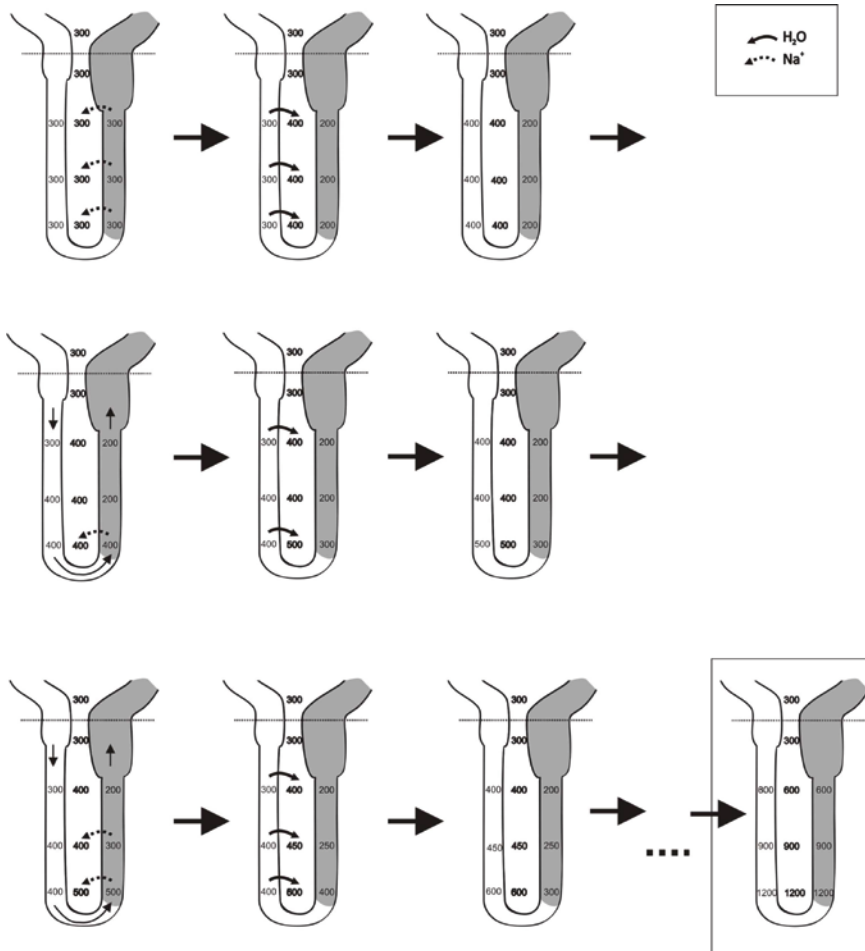
Nastajajoči seč v medularnih zbiralcih prehaja skozi sredico, kjer osmolarnost intersticija v okolici tubula narašča v smeri ledvične papile. Zato z ADH sprožena prevodnost za vodo povzroči osmotsko privzemanje vode do končnega volumna približno 0,5 l/dan in osmolarnosti seča 1200 mOsm/l. Zgornjo mejo koncentriranja seča določa največji osmolarni gradient v sredici.

Če je človek v dnevu zaužil 600 mOsm topljencev in 2 litra vode in mu zaradi vročih razmer grozi izguba vode z znojem, z izločanjem maksimalno koncentriranega seča človek prihrani oziroma v dnevno bilanco vode vrne 1,5 l t. i. proste ali čiste vode. Proste zato, ker so se topljenci izločili v samo 0,5 litra vode, ostala voda pa se je glede na filtrat popolnoma osvobodila ali očistila topljencev. To dejstvo si velja zelo dobro zapomniti, saj je osnova koncepta osmolarnega klirensa in klirensa proste vode, ki ju bomo spoznali v nadaljevanju.

Ob presežku vode v telesu (**diureza**, Slika 5 desno) nizka plazemska koncentracija ADH zniža prevodnost kortikalnih in medularnih zbiralc za vodo. Kortikalna zbiralca so sicer tudi brez ADH prepustna za vodo, a je njihova prepustnost v tem primeru približno 40-krat manjša. V distalnih in kortikalnih zbiralcih se vsebina svetline še nadalje redči, in sicer zaradi aktivnega privzemanja Na^+ , ki zmanjšuje koncentracijo topljencev v svetlini. Končna osmolarnost seča je do 30–50 mOsm/l. V distalnem tubulu se Na^+ reabsorbira s sekundarnim aktivnim kotransportom Na^+/Cl^- (Slika 4C), v kortikalnih zbiralcih pa preko apikalnih Na^+ kanalov (*angl.* epithelial Na channel, ENaC) (Slika 4D). V obeh primerih je gonilo transporta bazolateralna Na^+/K^+ črpalka. Medularna zbiralca le v nekaj odstotkih sodelujejo pri reabsorpciji Na^+ . Največje redčenje seča tako določa sposobnost transportnih mehanizmov za privzem, tako na račun vodnega toka kot tudi na račun privzema topljencev. Opozoriti moramo na razliko v največji vrednosti osmolarnosti sredice med diurezo (600 mOsm/l) in antidiurezo (1200 mOsm/l). Razliko povzroča ADH, ki poleg prevodnosti za vodo v medularnih zbiralcih poveča tudi prevodnost za sečnino.

Sečnina kroži v smeri medularna zbiralca → intersticij → Henlejeva zanka → s sečem (torej v svetlini) nazaj do zbiralc.

Zaradi povečane prevodnosti sečnina izhaja v intersticij medularnih zbiralc. Razlog za izhajanje sečnine je prav z ADH povzročeno izhajanje vode, kar poveča koncentracijo sečnine v svetlini in s tem prehajanje sečnine vzdolž koncentracijskega gradienta. Sečnina prispeva približno polovico skupne



Slika 6: Protitočni pomnoževalnik Henlejeve zanke. Številke označujejo osmolarnost (mOsm/l) pripadajočih razdelkov. Puščici označujeta pasivni prehod vode (polna črta) in pasivni ali aktivni prehod Na^+ (črtkana črta). Sivo obarvani del je neprepusten za vodo.

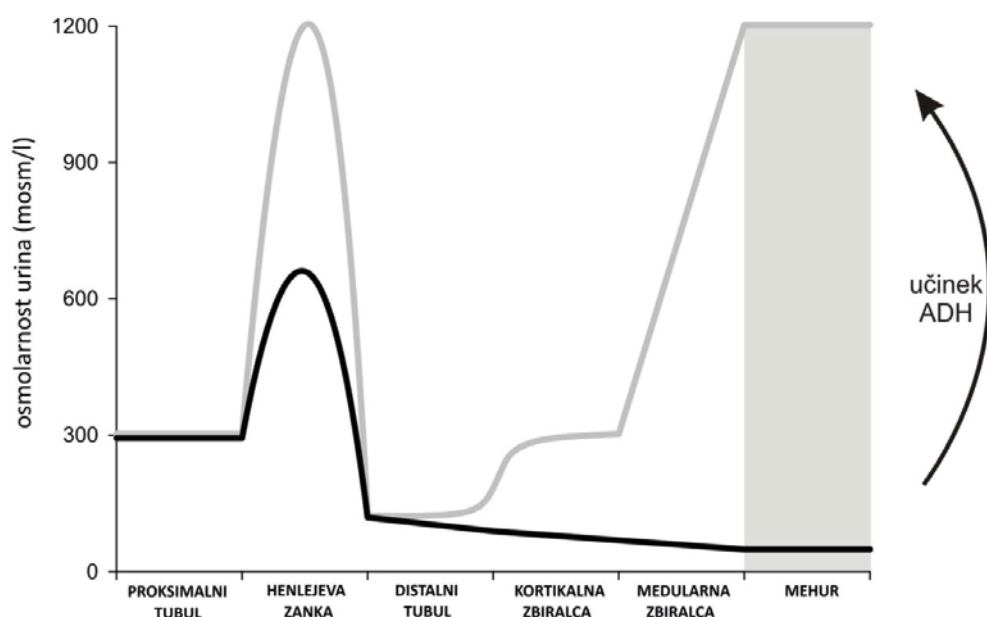
osmolarnosti sredice, večino preostale osmolarnosti pa prispeva NaCl. V diurezi je prehod sečnine iz medularnih zbiralcev zmanjšan, sečnina pa se iz sredice izpira z ravnimi žilami ledvic in z difuzijo nazaj v svetlino na področju sredice. Nazadnje na kratko grafično pojasnujemo še, kako se sploh ustvari osmolarni gradient v ledvični sredici. Za nastanek je v glavnem odgovorna Henlejeva zanka s t. i. **protitočnim pomnoževalnikom** (Slika 6).

Za kvantitativno razumevanje mehanizma si predstavljamo vzdolž nefrona začetno stanje, pri katerem je celotna vsebina izoosmolarna s plazmo (Slika 6). Aktivni transport Na^+ vzdolž navzgorjega (ascendentnega) dela Henlejeve zanke (črtkane črte na Sliki 6) ustvari osmotsko razliko med svetlino in intersticijem. Ta ne doseže takoj vrednosti 1200 mOsm/l, kar velja za normalno ledvično papilo, temveč transport lahko ustvari razliko le približno 200 mOsm/l v posameznem segmentu. Povečanje osmolarnosti intersticija vpliva na navzdolnji (descendentni) del Henlejeve zanke, kjer povzroči prehod vode v intersticij in povečanje luminalne osmolarnosti (polne črte na drugi sliki zgoraj od leve proti desni). Tok seča potiska vsebino vzdolž navzdolnjega v navzgornji del Henlejeve zanke, kjer je v naslednjem miselnem koraku ponovno izpostavljen aktivnemu črpanju Na^+ preko stene, a tokrat iz relativno višje intraluminalne osmolarnosti (druga vrsta na Sliki 6). Ponovno povečanje osmolarnosti v navzgorjem delu Henlejeve zanke v vsakem koraku dodatno zvišuje osmolarnost do dokončne pomnožitve koncentracije glede na plazemsko na približno 4-kratnik vrednosti. Maksimalna koncentracija v sredici je omejena s koncentracijo 300 mOsm na najbolj zunanem delu, saj bi se v primeru nadaljnjega koncentriranja ta vrednost morala povečati nad 300 mOsm. Je pa sredica lahko pri nekaterih

živalskih vrstah, ki imajo izjemno dolge jukstamedularne nefrone, bolj koncentrirana kot pri človeku (5).

*Pri avstralskem skakaču rodu *Notomys* so določili maksimalne vrednosti koncentracije seča 9000 mOsm. Preneseno v človeško stanje to pomeni, da bi lahko celotno količino dnevnih topljencev izločili v samo približno 0,07 l seča (6).*

Na Sliki 7 je povzetek vrednosti osmolarnosti nastajajočega seča vzdolž delov nefrona v dveh ekstremnih scenarijih. Ker je proksimalni tubul dobro prepusten za vodo, seč kljub privzemu topljencev v tem delu ostaja izoosmolaren z intersticijem ledvičnega korteksa (300 mOsm/l). Navzdolnji del Henlejeve zanke je dobro prepusten za vodo, zato ima seč zaradi visoke osmolarnosti intersticija ledvične sredice v tem delu visoko osmolarnost (600–1200 mOsm/l). Na začetku distalnega tubula je osmolarnost nizka (120 mOsm/l) zaradi privzema Na^+ v navzgorjem delu Henlejeve zanke ob hkratni neprepustnosti za vodo v tem delu in zadrževanju vode v svetlini, kar redči topljence. Tako je usoda seča vzdolž proksimalnih delov nefrona zelo razgibana: v proksimalnem tubulu je seč izoosmolaren kljub relativno največjemu privzemu vode in topljencev, nato se vzdolž Henlejeve zanke seč najprej koncentrira (zaradi reabsorpcije vode) in nato v dilucijskem segmentu redči (zaradi reabsorpcije topljencev). V bolj distalnih delih nefrona ob prisotnosti plazemskega ADH osmolarnost seča sledi osmolarnosti intersticija – od 300 mOsm/l v korteksu do 1200 mOsm/l v sredici. Ob odsotnosti plazemskega ADH se seč še nadalje redči v distalnem tubulu in kortikalnih zbiralcih s privzemom Na^+ do minimalne osmolarnosti približno 50 mOsm/l (1,2).



Slika 7: Osmolarnost seča vzdolž nefrona pri diurezi (črna črta) in antidiurezi (siva črta).

LEDVIČNI KLIRENS SNOVI

Klirens (sin. izčistek, očistek; *angl.* clearance, C) je tisti delež pretoka krvne plazme skozi ledvice, ki se popolnoma očisti določenega topljenca (indeks X na Sliki 8 in v enačbah). Njegova enota je enota pretoka, ml/min oz. l/dan. Izpeljava enačbe za klirens izhaja iz ravnotežnega nastavka za molski ali masni tok topljenca – množina topljenca, ki na časovno enoto pride v ledvico z arterijsko plazmo, je enaka vsoti tokov z vensko plazmo in s sečem (Slika 8). Kar torej pride v ledvice, iz njih tudi odide, ob predpostavki, da snov v ledvicah ne nastaja ali se presnovi v kaj drugega:

$$RPF^A \cdot P_X^A = RPF^V \cdot P_X^V + \dot{V} \cdot U_X \quad (1),$$

pri čemer RPF pomeni pretok krvne plazme skozi ledvice, P_X koncentracijo snovi X v plazmi, $\dot{V}$ pretok seča, U_X koncentracijo snovi X v seču, indeks A arterijsko kri in V vensko kri.

V miselnem poskusu zdaj vensko plazmo razdelimo na dva dela – del, ki je popolnoma prost (izčiščen, očiščen) topljenca, in del, v katerem je preostala množina topljenca pri koncentraciji, kakršna je v arterijski plazmi. Na Sliki 8B je rešeto (črtkana črta), ki ga navidezno vstavimo v zgornji del izhajajoče vene, nato pa potiskamo v smeri navzdol toliko časa, da je pod njim topljenec pri koncentraciji, kakršno ima v arterijski plazmi, nad njim pa je del pretoka plazme, ki se popolnoma očisti topljenca. Ta del je po definiciji klirens. Če smo povsem natančni, moramo upoštevati tudi, da arterijski in venski pretok plazme nista enaka in da je razlika med njima pretok seča:

$$RPF^A \cdot P_X^A = C \cdot 0 + [RPF^A - C - \dot{V}] \cdot P_X^A + \dot{V} \cdot U_X \quad (2).$$

Izpostavimo klirens (C):

$$C \cdot P_X^A = [RPF^A - \dot{V}] \cdot P_X^A + \dot{V} \cdot U_X - RPF^A \cdot P_X^A$$

$$C = \frac{\dot{V} \cdot U_X - \dot{V} \cdot P_X^A}{P_X^A}$$

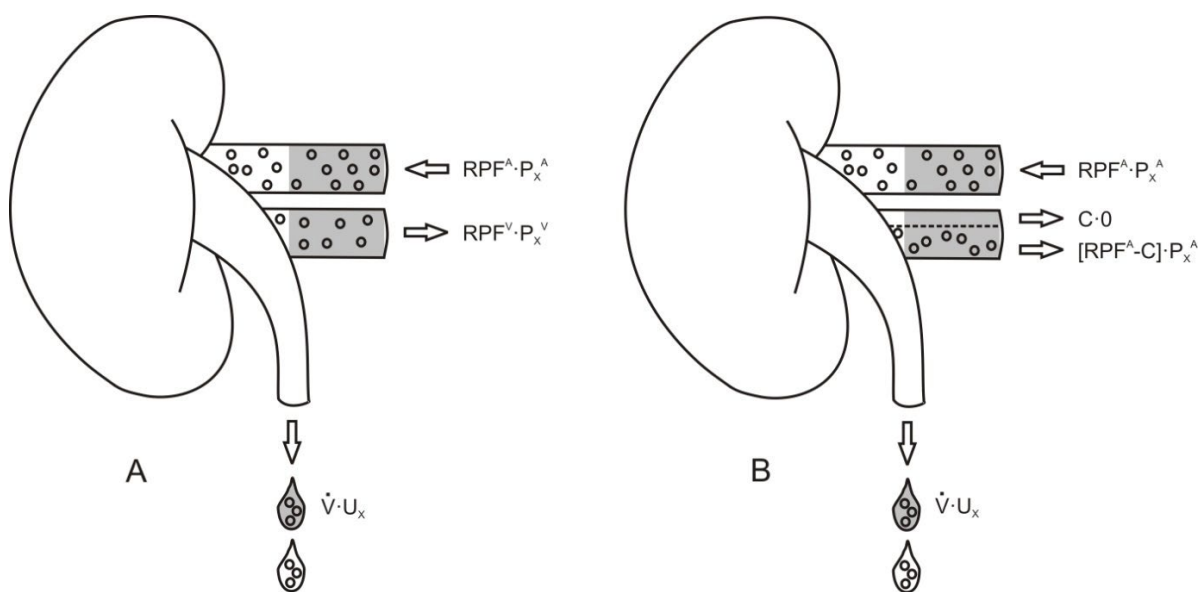
$$C = \dot{V} \cdot \left[\frac{U_X}{P_X^A} - 1 \right] \quad (3).$$

Pretok seča (1,5 l/dan) je tipično zelo majhen v primerjavi z arterijskim pretokom plazme (600 l/dan) in ga v enačbi (2) v drugem členu na desni strani lahko zanemarimo. V tem primeru dobimo poenostavljeno obliko izraza za klirens:

$$C \cdot P_X^A = RPF^A \cdot P_X^A + \dot{V} \cdot U_X - RPF^A \cdot P_X^A$$

$$C = \frac{\dot{V} \cdot U_X}{P_X^A} \quad (4).$$

Rečemo lahko, da se enačba (3) poenostavi v (4), ko je topljenec v seču veliko bolj koncentriran kot v arterijski plazmi (v tem primeru se namreč del -1 v enačbi (3) zelo malo pozna. Pa si pogledjmo klirens nekoliko поближе na nekaj konkretnih primerih. Če se nek topljenec filtrira, nato pa se vsa filtrirana količina topljenca reabsorbira (aminokisline in glukoza), se nič pretoka plazme ne očisti tega topljenca in klirens je nič. Takšnega topljenca v seču ni in enačba (4) da:



Slika 8: Ledvični klirens snovi X si lahko ponazorimo s pretoki. A: topljenec X vstopa v ledvice z arterijsko plazmo, izstopa pa z vensko plazmo in s sečem. B: Pretok na venski strani lahko razdelimo v dva dela. Del, ki je brez topljenca oziroma se je topljenca popolnoma očistil v procesih filtracije in sekrecije, je klirens, preostali del pretoka plazme vsebuje topljenec pri koncentraciji, kakršna je koncentracija topljenca na arterijski strani. Klirens lahko zavzame vrednosti med 0 in RPF^A . Za snov, ki se po filtraciji v celoti reabsorbira, znaša klirens 0, za snov, ki se po filtraciji še v celoti očisti iz peritubulnih kapilar s procesom sekrecije, pa je klirens RPF.

$$C = \frac{\dot{V} \cdot 0}{P_X^A} = 0.$$

Obstajajo tudi topljenci, ki se filtrirajo, nato pa se ne reabsorbirajo niti secernirajo. To pomeni, da se s sečem izloči toliko topljencev, kot se jih filtrira:

$$\dot{V} \cdot U_X = GFR \cdot P_X^A \quad (5).$$

Če to upoštevamo v enačbi (4), dobimo:

$$C = \frac{GFR \cdot P_X^A}{P_X^A} = GFR \quad (6).$$

Za takšne topljence je torej C enak GFR.

Za določanje GFR in s tem oceno ledvične funkcije včasih uporabljamo polisaharid **inulin** (ki ga nikakor ne smemo zamenjati z inzulinom). Če pomerimo koncentracijo inulina v arterijski plazmi in seču in čez znano časovno obdobje zbiramo seč, lahko namreč z enačbo (4) določimo C, ki je v primeru inulina kar GFR. Namesto inulina lahko uporabimo ioheksol ali endogena katabolita **kreatinin** ali **cistatin C**, katerih klirens tudi približno ustreza vrednosti GFR.

Obstajajo topljenci, ki se v glomerulih filtrirajo, nato pa se preostanek še secernira, tako da jih v venski plazmo, ki izstopa iz ledvice, ni. To pomeni, da se jih celotni pretok plazme očisti in je njihov C enak RPF^A (Slika 8). Tak topjenec je npr. **paraaminohipurna kislina** (PAH). Vsa PAH, ki v ledvice vstopi z arterijsko krvjo, se izloči s sečem:

$$RPF^A \cdot P_{PAH}^A = \dot{V} \cdot U_{PAH} \quad (7).$$

Če to upoštevamo v enačbi (4), dobimo:

$$C = \frac{RPF^A \cdot P_{PAH}^A}{P_{PAH}^A} = RPF^A \quad (8).$$

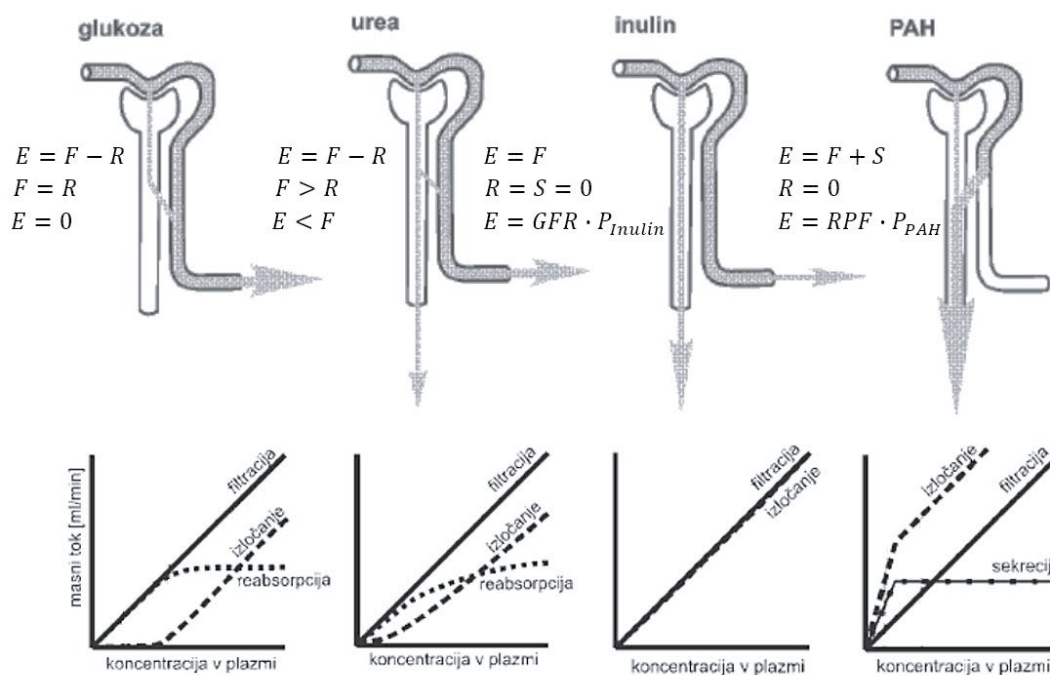
Podobno, kot inulin in kreatinin uporabljamo za oceno GFR, PAH uporabljamo za oceno RPF^A . Iz RPF^A lahko izračunamo pretok krvi skozi ledvice (RBF), če poznamo hematokrit oziroma delež krvnih celic v krvi.

Ker velja:

$$RPF^A = [1 - Ht] \cdot RBF, \quad (9),$$

dobimo:

$$RBF = \frac{RPF^A}{1 - Ht} \quad (10).$$



Slika 9: Transportni procesi, ki veljajo za izbrane značilne topljence. Klirens glukoze je v normalnih razmerah enak nič, saj se vsa filtrirana glukoza reabsorbira. Od določene koncentracije glukoze v plazmi navzgor je molski tok filtrirane glukoze tako velik, da je presežen tubulni reabsorpcijski maksimum za glukozo in glukoza se začne pojavljati v seču, s katerim se izloči razlika med filtracijo in maksimalno (konstantno) reabsorpcijo. Sečnina (urea) se filtrira, reabsorbira v zbiralcih in secernira v Henlejevi zanki (ni prikazano), vendar reabsorpcija tipično močno presega sekrecijo in izloči se normalno približno 50 % filtrirane sečnine. Strmina reabsorpcijske krivulje zaradi dodatne sekrecije in več različnih transportnih sistemov za sečnino izkazuje manj jasno saturacijsko kinetiko od reabsorpcijskih transporterjev za glukozo. Inulin se v glomerulih filtrira, nato pa se ne reabsorbira in secernira. PAH se filtrira, nato pa se v celoti izčisti še iz pretoka plazme skozi peritubulne kapilare in v izhajajoči venski krvi ne najdemo nič PAH.

Na Sliki 9 je shematski prikaz transportnih procesov, ki veljajo za omenjena označevalca za GFR in RPF (tj. inulin in PAH), in tudi za glukozo, ki se v normalnih razmerah ne izloča s sečem, saj se v celoti reabsorbira. Shema dodatno prikazuje primer sečnine z nekoliko bolj kompleksno kinetiko, ki vključuje reabsorpcijo, ki je večja od sekrecije, a nima tako jasne saturacijske kinetike kot reabsorpcija glukoze (1,4).

Poleg prej omenjenih in na Sliki 9 prikazanih tipičnih topljencev si na kratko pogledajmo še nekatere izbrane topljence, ki bodo pomembni za razpravljanje o spremembah pri ledvičnem popuščanju. Natrijevi ioni se prosto filtrirajo, nato pa se vzdolž praktično celega nefrona reabsorbirajo. Tako se ob tipičnem dnevnem vnosu približno 7 g kuhinjske soli izloči od filtriranih več kot 1000 g manj kot 1 %. Klirens NaCl znaša še bistveno manj kot 1 %, saj je normiran glede na pretok plazme skozi ledvice, ki je glede na GFR približno 5-krat večji. Torej je klirens približno 0,2 %.

Celokupna količina dnevno zaužitih ionov K^+ (80 mmol) je podobna ali presega celotno količino ionov K^+ v zunajceličnem prostoru (upoštevaje volumen **zunajceličnega prostora** (14 l) in koncentracijo K^+ v tem prostoru (4,5 mmol/l) lahko izračunamo $14 \text{ l} \times 4,5 \text{ mmol/l} = 63 \text{ mmol/l}$), kar pomeni, da se lahko ob premajhnem izločanju koncentracija K^+ v kratkem času poveča do vrednosti, ki niso združljive z **življenjem**. **V normalnih razmerah se izloči približno 10 % filtriranega K^+** , kar ob GFR 180 l/dan in plazemski koncentraciji $[K^+]$ 4,5 mmol/l ter molski masi M_K 39,1 g/mol pomeni izločanje približno 80 mmol ali 3,1 g K^+ , kar je tudi dnevni vnos. Glede na RPF približno 900 l/dan to predstavlja klirens v višini približno 2 % (10 % GFR, GFR pa je 20 % RPF).

Količina zaužitih fosfatnih ionov se razlikuje od kulture do kulture glede na tip prehrane, vendar neto vnos v telo znaša približno 700 mg/dan. Za neto izločanje 700 mg/dan mora PTH preprečiti reabsorpcijo približno 1/6 ali 15 % filtriranega fosfata. V normalnih razmerah se torej reabsorbira 5/6 filtriranega fosfata. Ob predpostavki, da je GFR 1/5 RPF, je klirens fosfata približno 1/30 ali dobre 3 % RPF.

Množina ionov H^+ v zunajcelični je izjemno majhna, tako glede na množino drugih zunajceličnih ionov (celo glede na množino K^+) kot glede na množino H^+ , ki v telo dnevno prispejo na novo in se morajo izločiti. Ker je koncentracija H^+ v zunajceličnem prostoru samo 40 nM in s tem množina v 14 l zunajceličnine samo 560 nM, medtem ko v telo vsak dan prispe 60–100 mM H^+ , je izjemno pomembno, da se vsi v telesu na novo nastali H^+ čim prej izločijo preko

ledvic. Na dan z RPF v ledvice prispe samo 36 $\mu\text{mol } H^+$ v prosti obliki in četudi bi klirens za H^+ znašal 100 % RPF, to nikakor ni dovolj za vzdrževanje ničelne bilance H^+ . H^+ je torej netipični topljenec, saj nastaja v ledvicah na novo, in sicer ob razpadu H_2CO_3 (ki izvira iz CO_2 iz presnove), pri tem pa se HCO_3^- vrne v plazmo, H^+ pa izloči. To si lahko predstavljamo tudi kot proces, ki je obraten uničenju ene molekule HCO_3^- ob pufranju H^+ na mestu njegovega nastanka. Ker vrednost pH seča ne more biti dovolj nizka, da bi se vsi na novo nastali in v svetlino izločeni ioni H^+ izločili v prosti obliki, se skoraj v celoti transportirajo na dveh urinskih pufrih približno v razmerju 1:1 – to sta fosfatni in amonijev puferski sistem. Poleg opisane bilance H^+ je za vzdrževanje homeostaze kislinsko-bazičnega ravnovesja pomembno še, da se reabsorbirajo vsi filtrirani ioni HCO_3^- , saj le tako njihova koncentracija ostaja konstantna, in sicer pri vrednosti 24 mM. Ker torej v seču v normalnih razmerah ne najdemo bikarbonata, znaša klirens bikarbonata približno 0 (kot za glukozo). Če smo povsem natančni, dnevno v ledvicah nastane 60–100 mM HCO_3^- na novo in ti se vrnejo v peritubulne kapilare, tako da dejansko ledvico vsak dan zapusti več HCO_3^- kot vanjo priteče z RPF. Vendar je teh 60–100 mmol glede na množino HCO_3^- , ki prispe z RPF, praktično zanemarljiva (60–100 mmol oz. 21.600 mmol). Če se na kratko dotaknemo še klirensa H^+ , lahko ugotovimo, da je glede na formulo dobljeni navidezni klirens večkratnik RPF ali, natančneje, ob 60 mmol izločenih H^+ in 36 μmol z RPF dostavljenih H^+ več kot 1600-kratnik RPF (7).

Poleg ledvičnega klirensa določene snovi moramo za oceno celokupne funkcije ledvic v smislu koncentriranja in redčenja seča ne glede na vrsto topljencev, ki prispevajo k osmolarnosti seča, opredeliti in spoznati tudi pojma osmolarni klirens in klirens proste vode. **Klirens proste vode** (C_{H_2O}) je tisti del pretoka seča, ki ga moramo seču dodati ali odvzeti, da dobimo vse izločene topljence pri koncentraciji, kakršna je koncentracija vseh topljencev v plazmi (približno 300 mOsm/l). **Osmolarni klirens** (C_{osm}) pa je tisti del pretoka seča, ki vsebuje vse izločene topljence pri koncentraciji, kakršna je koncentracija vseh topljencev v plazmi. Ponovno poudarjamo, da so topljenci v plazmi in seču glede na zastopanost lahko (in tipično so) precej drugačni. Enota za oba klirensa je ponovno enota pretoka. Oba pojma lahko dobro ilustriramo, če zberemo dnevni seč (ves seč, izločen v 24 urah) in izračunamo C_{H_2O} in C_{osm} za ta dan. Na ta način nam ni treba uporabljati pretokov, ampak jih nadomestimo z volumni (pri čemer ne pozabimo, da smo te volumne dobili v enem dnevu, Slika 10). Če smo na primer v nekem dnevu od preiskovane osebe zbrali 4 litre seča s koncentracijo topljencev 150 mOsm

(Slika 10A), to pomeni, da se je s sečem izločilo 600 mOsmolov topljencev, kar je pričakovano za ničelno bilanco topljencev pri osebi, ki na dan uživa 600 mOsm topljencev. Kolikšen volumen vode bi vseboval vse te topljence, to je vseh 600 mOsm, pri plazemski koncentraciji, z drugimi besedami, koliko je C_{osm} ?

$$C_{osm} = \frac{\dot{V} \cdot U}{P} = \frac{600 \text{ mosm/d}}{300 \text{ mosm/l}} = 2 \frac{\text{l}}{\text{d}} \quad (11).$$

Klirens proste vode je razlika med pretokom seča in osmolarnim klirensom:

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm} = 4 \frac{\text{l}}{\text{d}} - 2 \frac{\text{l}}{\text{d}} = 2 \frac{\text{l}}{\text{d}} \quad (12).$$

Slika 10B prikazuje, kako smo iz posode iztočili 2 litra čiste oziroma topljencev proste vode, da smo dobili vse dnevno izločene topljence pri plazemski koncentraciji. Glede na primarni filtrat, v katerem je bilo 600 mOsm topljencev v 2 litrih vode, so ledvice do končnega seča očitno dodale v svetlino 2 litra vode in seč glede na plazmo razredčile (dvakrat). Če ob pomanjkanju vode v telesu izločimo samo 1 liter seča s koncentracijo 600 mOsm (Slika 10C), to pomeni, da se je s sečem tako kot v prejšnjem primeru izločilo 600 mOsm topljencev. Kolikšen volumen seča bi vseboval vse te topljence pri plazemski koncentraciji (300

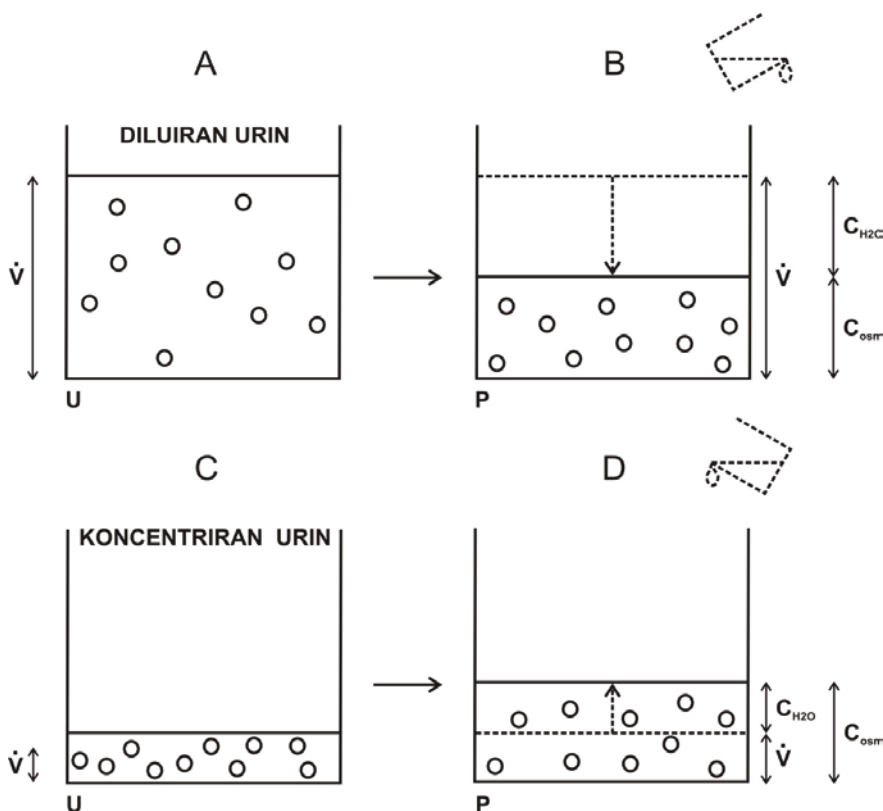
mOsm/l) oziroma z drugimi besedami, koliko je C_{osm} ?

$$C_{osm} = \frac{\dot{V} \cdot U}{P} = \frac{600 \text{ mosm/d}}{300 \text{ mosm/l}} = 2 \frac{\text{l}}{\text{d}} \quad (13).$$

Očitno je C_{osm} enak kot prej, kar ne preseneča, saj je odvisen le od plazemske koncentracije in od množine dnevno izločenih topljencev. Klirens proste vode je tudi tokrat razlika med pretokom seča in osmolarnim klirensom:

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm} = 1 \frac{\text{l}}{\text{d}} - 2 \frac{\text{l}}{\text{d}} = -1 \frac{\text{l}}{\text{d}} \quad (14).$$

Tokrat je C_{H_2O} negativen, saj je seč glede na plazmo koncentriran in mu moramo vodo dodati, če želimo vse dnevne topljence dobiti pri enaki koncentraciji, kot je v krvni plazmi (Slika 10D). Med tvorbo seča so torej ledvice iz 2 l primarnega seča z osmolarnostjo 300 mOsm odvzele liter vode (in pustile v svetlini 600 mOsm ne nujno istih topljencev) in naredile 1 liter seča z osmolarnostjo 600 mOsm. Klirens proste vode torej pove, koliko čiste oz. topljencev proste vode *neto* so ledvice dodale (pozitivna vrednost C_{H_2O}) oz. odvzele (negativna vrednost C_{H_2O}) plazemskemu filtratu med tvorbo seča. Osmolarni klirens pa pove samo, koliko topljencev so izločile ledvice (če poznamo koncentracijo plazme). Ta množina topljencev je seveda tipično enaka množini zaužitih topljencev (1).



Slika 10: Osmolarni klirens in klirens proste vode. A: 4 litri diluiranega seča vsebujejo 600 mOsm topljencev pri koncentraciji topljencev 150 mOsm. B: Za koncentracijo topljencev 300 mOsm, moramo odvzeti polovico, torej 2 litra vode. C: 1 liter koncentriranega seča vsebuje 600 mOsm topljencev pri koncentraciji 600 mOsm. D: Za osmolarnost 300 mOsm moramo doliti 1 liter vode.

KLJUČNE PATOFIZIOLOŠKE SPREMEMBE PRI LEDVIČNEM POPUŠČANJU

Ključni etiološki element vseh oblik kronične ledvične insuficience je zmanjšanje mase oziroma števila funkcionalnih nefronov (7,8). Ker se zahteve telesa po množini dnevno izločenih topljencev tipično ne spremenijo (razen v primeru specifičnih diet), mora vsak nefron prevzeti večji delež dnevnega bremena. Ključna za razumevanje delovanja preostalih nefronov je hipoteza Brickerja in soavtorjev, ki pravi, da preostali nefroni v veliki meri delujejo normalno – hipoteza je znana tudi kot »hipoteza o intaktnih nefronih« (9). Z normalnim delovanjem obstaja v preostalih delujočih nefronih ne glede na stopnjo njihove prizadetosti in ne glede na primarno težavo (bolj glomerulna ali bolj tubulna prizadetost) razmeroma normalno glomerulo-tubulno ravnovesje. Sposobnosti tubulov za reabsorpcijo in sekrecijo topljencev so glede na GFR in z njim povezane množinske tokove razmeroma normalne. Več o tej točki bomo spoznali v zadnjem podpoglavju. Intaktnost nefronov pomeni, da so sposobni v primeru nespremenjenega vnosa s hrano (natrij, kalij, fosfat itd.) oziroma nastajanja določenih topljencev v presnovi (kreatinin, sečnina itd.) vzdrževati ničelno bilanco topljencev, ki je lahko za nekatere topljence vzpostavljena pri višjih plazemskih koncentracijah od normalnih že pri razmeroma majhnih znižanjih GFR, za druge pa pri praktično normalnih plazemskih koncentracijah tudi pri močno zmanjšanih vrednostih GFR. V neprizadetih nefronih torej pri ledvični insuficienci potekajo transportni procesi v primeru vzdrževanja ničelne bilance tako, da na vsak nefron odpade večje breme reabsorpcije ali sekrecije kot normalno. Za številne topljence iz te druge skupine torej obstajajo humoralni dejavniki, ki ob spremembi koncentracije spremenijo oziroma uravnavajo hitrost reabsorpcije ali sekrecije v ledvicah tako, da se plazemska koncentracija normalizira. Glede na dinamiko spreminjanja plazemskih koncentracij posameznih topljencev v poteku razvoja ledvičnega popuščanja lahko topljence razdelimo v tri skupine.

Topljenci brez regulacije

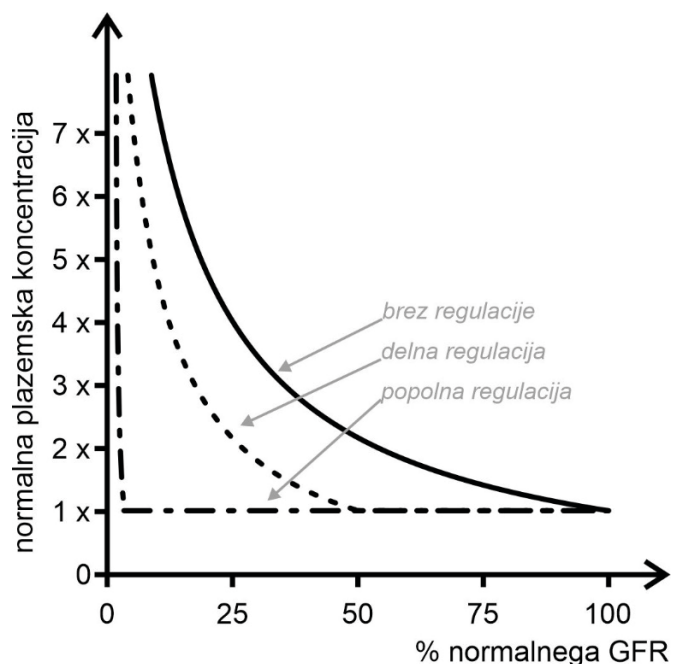
V tej skupini so topljenci, ki se izločajo praktično samo s filtracijo, torej se ne reabsorbirajo ali secernirajo, ali pa je vsaj filtracija tista, ki v glavnem določa hitrost izločanja. Prvi primer takšnega topljenca je kreatinin, drugi pa sečnina. Kreatinin nastaja pri katabolizmu kreatin fosfata v mišicah, delno pa ga vnesemo v telo z mesom živali. Če je v povprečju hitrost nastajanja kreatinina konstantna in je doseženo ničelno ravnovesje kreatinina, potem nujno

velja, da je hitrost nastajanja zmnožek GFR in plazemske koncentracije:

$$M_k = I_k = F_k = P_k \cdot GFR \quad (15),$$

pri čemer je M_k hitrost nastajanja kreatinina v presnovi, I_k in F_k hitrost izločanja in filtracije kreatinina, in P_k plazemska koncentracija kreatinina.

Zelo podobno velja za sečnino. Pri tej sicer obstaja reabsorpcija, ki pa najverjetneje ni uravnavana tako, da bi plazemska koncentracija sečnine ostajala blizu normalnih vrednosti. Delež sečnine, ki se izloči (glede na filtrirano), je v največji meri odvisen od deleža vode, ki se izloči in se povečuje skupaj z njim. Za vsako razpolovitev GFR se torej plazemska koncentracija kreatinina pri posamezniku podvoji in koncentracija sečnine zviša toliko, da zmnožek plazemske koncentracije in GFR (minus reabsorpcija v primeru sečnine) spet postane natanko enak hitrosti nastajanja (Slika 11, polna črta).



Slika 11: Regulacija plazemske koncentracije topljencev pri ledvičnem popuščanju. Topljence lahko razdelimo v tri skupine: topljenci, ki niso regulirani (polna črta, primer takšne snovi je kreatinin), topljenci z delno regulacijo (črtkana črta, npr. fosfati) in topljenci s praktično popolno regulacijo (črta z dolgimi in kratkimi črticami, npr. natrijevi ioni).

Topljenci z delno regulacijo

Topljenci v tej skupini se filtrirajo, nato pa reabsorbirajo ali secernirajo, a sposobnost organizma, da adaptativno zmanjša reabsorpcijo ali zveča sekrecijo, tako da se v primeru zmanjšanja števila nefronov in GFR ohrani hitrost izločanja ob praktično normalnih plazemskih

koncentracijah, je omejena in deluje popolnoma pri zmernih zmanjšanih GFR, odpove pa pri hujših zmanjšanih GFR. Tipična primera topljencev iz te skupine bi bila fosfat in sečna kislina (Slika 11, črtkana črta). Na tem mestu se bomo nekoliko podrobneje posvetili fosfatu. Ob zmanjšanju GFR sprva naraste koncentracija fosfata v plazmi, tako kot v primeru kreatinina (ali sečnine), a to zvišanje za razliko od zgornjih dveh topljencev privede do zvečanega izločanja paratiroidnega hormona (PTH) in fibroblastnega rastnega dejavnika 23 (FGF23), ki zmanjšata hitrost reabsorpcije fosfata v ledvicah preko negativne regulacije izražanja kotransporterjev za Na^+ in anorganski fosfat in s tem zvečata delež izločenega fosfata oziroma klirens fosfata (10). Z vsakim zmanjšanjem GFR se izločanje PTH še poveča, kar nekje do zmanjšanja GFR za 70–75 % vzdržuje praktično normalne koncentracije plazemskega fosfata, nato pa je GFR tako majhna, da se tudi ob praktično popolnem zavrtju reabsorpcije ne uspe izločiti ves s hrano vneseni fosfat (razen, če s prehrano zmanjšamo vnos) (11).

Toplenci s praktično popolno regulacijo

Za topljence v tej skupini je regulacija s strani humoralnih faktorjev tako močna, da ostaja njihova plazemska koncentracija normalna praktično do znižanja GFR na vrednosti blizu nič. Najpomembnejša predstavnika te skupine topljencev sta natrij in kalij (Slika 11, črta z dolgimi in kratkimi črticami). V primeru natrija se ob zmanjšanju GFR prehodno poveča množina Na^+ v zunajceličnini, a se zaradi mehanizma žeje, premika vode iz znotrajceličnine in povečanega izločanja ADH to zgodi na praktično izotonični način, tako da organizem ne zazna zvišanja koncentracije natrija, zazna pa povečanje volumna zunajceličnine. Zato se zmanjša izločanje antinatriuretičnih dejavnikov in poveča izločanje natriuretičnih dejavnikov. Med slednjimi velja poudariti, da atrijski natriuretični peptidi nikakor niso edini in da je Bricker več desetletij svoje kariere posvetil iskanju humoralnega dejavnika, ki v primeru ledvične insuficience zmanjša reabsorpcijo Na v tubulih (12–14). Šele nekaj let pred smrtjo so s sodelavci ugotovili, da bi ta dolgo iskani dejavnik lahko bili derivati ksanturenične kisline, ki je zmnožek razgradnje triptofana v sklopu t. i. kinureninske poti (15,16). Ob privzemu 7 g NaCl s hrano (120 mmol) in ob GFR 120 ml/min ter tipični koncentraciji Na^+ v plazmi se mora pri normalnem posamezniku izločiti en ion Na^+ na 200 filtriranih Na^+ (7 g od skoraj 1,5 kg filtriranih NaCl). Pri posamezniku s hudo ledvično insuficienco in GFR 2 ml/min se mora izločiti praktično en ion Na^+ od treh filtriranih Na^+ . Ta primer zelo dobro ponazarja t. i. pojav ojačanja motenj (in odziva) pri ledvičnem popuščanju. Če se pri normalni osebi vnos NaCl z enega na drug dan poveča s

3,5 g na 7 g, morajo ledvice namesto enega iona Na^+ na 400 filtriranih Na^+ izločiti 2 iona Na^+ na 400 filtriranih ionov Na^+ , kar je porast ekskrecijske frakcije z 0,25 % na 0,5 % ali za 0,25 %. V primeru enake spremembe vnosa pri bolniku s hudim ledvičnim popuščanjem in GFR 2 ml/min se mora ekskrecijska frakcija povečati s 16 % na 32 %, kar je v obeh primerih relativno povečanje na dvakratnik začetne vrednosti, a v absolutnem smislu pomeni kar 60-krat več nereabsorbiranih ionov Na^+ pri bolniku v primerjavi z zdravim posameznikom. Če se denimo pri istem bolniku z enega dneva na drugega zmanjša vnos K^+ z 80 mmol na dan na 40 mmol/dan, se mora količina izločenih ionov K^+ znižati. Z GFR takega bolnika se pri vnosu 80 mmol/dan in plazemski koncentraciji kalija 4,5 mM filtrira samo 13 mmol K^+ in vsaj še 5-krat toliko se mora secernirati iz krvi v seč. Če se vnos zmanjša na 40 mmol/dan, se mora secernirati samo še dvakrat toliko K^+ , kot se ga filtrira. Sekrecija se mora znižati na 40 % vrednosti prejšnjega dne. Finkelstein in sodelavci so že v 70. letih prejšnjega stoletja pokazali, da je glavni mehanizem povečane sekrecije K^+ pri ledvičnem popuščanju ali t. i. adaptativne kaliureze od aldosterona neodvisno povečanje števila Na/K ATPaz v bazolateralnih membranah tubulov zunanje sredice (17). Po istem mehanizmu se najbrž poveča izločanje K^+ v debelem črevesu. Zmanjšanje vnosa K^+ lahko hitro vodi v zmanjšanje izražanja ATPaz v bazolateralni plazmalemi (18).

Kislinsko-bazično ravnovesje pri ledvičnem popuščanju

Če se število nefronov zmanjša, mora vsak nefron izločiti več H^+ v obliki amonijevih in fosfatnih pufrov in ob tem vrniti v plazmo več regeneriranih HCO_3^- , hkrati pa mora vsak nefron reabsorbirati večji delež filtriranih HCO_3^- . Dolgo časa je veljalo, da je nesposobnost popolne reabsorpcije HCO_3^- v proksimalnem tubulu zaradi povečanja volumna zunajceličnine in delovanja PTH glavni razlog presnovne acidoze, ki se razvije v sklopu ledvičnega popuščanja. Vendar pa je pH seča bolnikov z ledvičnim popuščanjem tipično približno 5 in fizikalno-kemijsko dejstvo, ki izhaja iz Henderson-Hasselbalchove enačbe, je, da ob $p\text{CO}_2$ 40 mmHg koncentracija bikarbonata v seču ne more biti višja od 0,1 mM, kar je zanemarljivo in premalo za razvoj presnovne acidoze (19):

$$pH = pK + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{k \cdot p\text{CO}_2}$$

$$[\text{HCO}_3^-] = k \cdot p\text{CO}_2 \cdot 10^{pH-pK} = 0.03 \cdot 40 \cdot 10^{-1,1} = 0,095 \text{ mM} \quad (16).$$

Sposobnost izločanja amonijevih kationov in t. i. titrabilne kisline ali fosfata je odvisna predvsem od sposobnosti ledvic, da proizvajajo amonijak oziroma amonijeve katione (po pripojitvi H^+ na amonijak) in od koncentracije fosfata v seču. V normalnih razmerah se dobra polovica ali 60 % od 60–100 mmol H^+ na dan izloči v obliki amonijevih kationov in sposobnost ledvic za sintezo amonijaka, ki se pretvori v amonijev kation, ostaja zadostna, da se izloči enaka množina H^+ , vse dokler se GFR ne zmanjša na približno 20–30 % normalne vrednosti (20). Pri nižjih vrednostih se začne množina izločenih amonijevih ionov zmanjševati in lahko pri hudi insuficienci doseže vrednosti zgolj 10 mmol/dan, kar tipično vodi v razvoj presnovne acidoze (21). Ob tem moramo dodati, da se sposobnost izločanja titrabilne kisline ne zmanjša niti pri vrednostih GFR pod 25 % normalne, saj je vrednost pK fosfatnega sistema približno 7, kar pomeni, da je pri pH vrednosti seča 5 samo eden od 100 fosfatov nezaseden s H^+ , vsi ostali pa s seboj nosijo H^+ . Z drugimi besedami, izločanje titrabilne kisline je odvisno praktično samo od izločanja fosfata. Dokler je to izločanje na nefron ustrezno povečano, skupno pa normalno, je na nefron povečano in skupno normalno tudi izločanje titrabilne kisline (7).

Klirens glukoze pri ledvičnem popuščanju

Zanimivo razpravljanje o spremembah v klirensih snovi zaključimo s primerom glukoze, ki je v raziskovanju odigrala ključno vlogo pri dokazovanju normalnih glomerulotubulnih razmer v prizadetih nefronih. Dolgo časa je namreč veljalo prepričanje, da je v prizadetih ledvicah prisotna mešanica hipoglomerulnih in hipotubulnih nefronov, to je nefronov, pri katerih je GFR prizadeta bolj kot tubulni procesi, in nefronov, pri katerih so tubulni procesi prizadeti bolj kot GFR. Če bi temu bilo tako, bi morale pri proučevanju krivulje filtracije, reabsorpcije in izločanja glukoze priti do značilne spremembe prehodnega območja, v katerem reabsorpcija dosega svoj maksimum (*angl. splay*). V hipoglomerulnih nefronih bi se kljub visoki plazemski koncentraciji glukoze zaradi nižje GFR in s tem manjšega množinskega toka oziroma dostave glukoze v proksimalni tubul s procesom filtracije morala reabsorpcija glukoze nadaljevati tudi nad vrednostmi plazemske koncentracije, pri katerih je v normalnih ledvicah dosežen maksimum. Po drugi strani bi se zaradi hipotubulnih nefronov morala glukoza v seču začeti pojavljati že pri nižjih koncentracijah od normalne, saj je v nefronih z relativno bolj prizadetimi tubuli reabsorpcijski maksimum dosežen pri nižjih koncentracijah od normalne, sam maksimum pa bi bil znižan. Prehodno območje bi se torej moralo razširiti. V praktično vseh primerih

ledvične insuficience z GFR > 10 ml/min so pokazali, da se prehodno območje ne razširi, v praktično vseh primerih razširitve prehodnega območja ob GFR < 10 ml/min pa so pokazali, da se širina prehodnega območja lahko normalizira, če se zmanjša vnos NaCl s hrano in s tem potreba po nereabsorpciji Na^+ v tubulih. To nakazuje možnost, da se v primeru relativne obremenitve z Na^+ v sklopu ledvičnega popuščanja že ob normalnem vnosu Na^+ zmanjša z angiotenzinom II posredovana stimulacija Na/K ATPaze v proksimalnem tubulu in s tem učinkovitost reabsorpcije glukoze (in najbrž nekaterih drugih topljencev, katerih reabsorpcija je vezana na absorpcijo Na^+) (22,23).

ZAKLJUČEK

Ledvice vzdržujejo homeostazo topljencev in vode tako, da prilagajajo njihovo izločanje vnosu s hrano in hitrosti nastajanja snovi v presnovi. Množinskemu toku snovi, ki s procesom filtracije prispe v tubulni sistem, dodajajo množinski tok sekrecije ali odvzemajo množinski tok reabsorpcije. Vsota vseh treh procesov je izločanje snovi. To izločanje je glede na vstop snovi v ledvice s plazmo lahko v eni skrajnosti praktično zanemarljivo, če se filtrirani topljenec v celoti reabsorbira, po drugi strani pa se plazma lahko skoraj v celoti očisti topljenca, ko se tudi iz nefiltriranega dela plazme topljenec s sekrecijo v celoti prenese v seč. Za različne topljence potekajo nekateri ali vsi od zgoraj naštetih procesov v različni meri, hitrost teh procesov pa je odvisna tudi od plazemske koncentracije topljenca, saj lahko pride do zasičenja transportnih mehanizmov. V neprizadetih nefronih pri ledvični insuficienci potekajo transportni procesi v primeru vzdrževanja ničelne bilance tako, da na vsak nefron odpade večje breme reabsorpcije ali sekrecije kot normalno. Za nekatere topljence se povečana obremenitev ne pozna vse do zmanjšanja hitrosti glomerulne filtracije do zelo nizkih vrednosti, pri drugih pa začne plazemska koncentracija naraščati že pri najmanjših zmanjšanih hitrosti glomerulne filtracije. Kvantitativno in grafično razumevanje normalne fiziologije transportnih procesov ter klirensa snovi in vode lahko študentom in klinikom pomaga ne le pri razumevanju etiopatogeneze ledvičnega popuščanja, ampak tudi pri njegovem racionalnem diagnosticiranju, zdravljenju in spremljanju.

LITERATURA

1. Stožer A, Križančič Bombek L, Dolenšek J, Skelin Klemen M. Izbrana poglavja iz fiziologije za študente medicine z navodili za vaje. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2012. p. 1–215.
2. Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol*. 2009; 29: 178–95.
3. Sands JM, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol*. 2014; 76: 387–409.
4. Rupnik M. Fiziologija ledvic. *Med Razgl*. 2005; 44: 235–56.
5. Pannabecker TL. Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 304: R488–503.
6. Pannabecker TL. Aquaporins in desert rodent physiology. *Biol Bull*. 2015; 229: 120–8.
7. Favre H, Bricker NS. The pathology of marginal renal function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1981; 91: 1–43.
8. Bresjanac M, Ribarič S. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2005. p. 1–342.
9. Bricker NS. On the meaning of the intact nephron hypothesis. *Am J Med*. 1969; 46: 1–11.
10. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010; 61: 91–104.
11. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl*. 2011; 79: S3–8.
12. Bricker NS, Schmidt RW, Favre H, Fine L, Bourgoignie JJ. On the biology of sodium excretion: the search for a natriuretic hormone. *Yale J Biol Med*. 1975; 48: 293–303.
13. Bricker NS, Zea L, Shapiro M, Sanclemente E, Shankel S. Biologic and physical characteristics of the non-peptidic, non-digitalis-like natriuretic hormone. *Kidney Int*. 1993; 44: 937–47.
14. Bricker NS, Klahr S, Purkerson M, Schultze RG, Avioli LV, Birge SJ. In vitro assay for a humoral substance present during volume expansion and uraemia. *Nature*. 1968; 219: 1058–9.
15. Bricker NS, Cain CD, Shankel S. Natriuretic hormone: the ultimate determinant of the preservation of external sodium balance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 212.
16. Cain CD, Schroeder FC, Shankel SW, Mitchnick M, Schmertzler M, Bricker NS. Identification of xanthurenic acid 8-O-beta-D-glucoside and xanthurenic acid 8-O-sulfate as human natriuretic hormones. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 17873–8.
17. Finkelstein FO, Hayslett JP. Role of medullary structures in the functional adaptation of renal insufficiency. *Kidney Int*. 1974; 6: 419–25.
18. Silva P, Hayslett JP, Epstein FH. The role of Na-K-activated adenosine triphosphatase in potassium adaptation. Stimulation of enzymatic activity by potassium loading. *J Clin Invest*. 1973; 52: 2665–71.
19. Morrin PA, Bricker NS, Kime SW, Jr., Klein C. Observations on the acidifying capacity of the experimentally diseased kidney in the dog. *J Clin Invest*. 1962; 41: 1297–302.
20. Schoolwerth AC, Sandler RS, Hoffman PM, Klahr S. Effects of nephron reduction and dietary protein content on renal ammoniogenesis in the rat. *Kidney Int*. 1975; 7: 397–404.
21. Morrin PA, Gedney WB, Newmark LN, Bricker NS. Bicarbonate reabsorption in the dog with experimental renal disease. *J Clin Invest*. 1962; 41: 1303–11.
22. Rieselbach RE, Shankel SW, Slatopolsky E, Lubowitz H, Bricker NS. Glucose titration studies in patients with chronic progressive renal disease. *J Clin Invest*. 1967; 46: 157–63.
23. Kurtzman NA, Pillay VK. Renal reabsorption of glucose in health and disease. *Arch Intern Med*. 1973; 131: 901–4.

Avtor za dopisovanje:

Izr. prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Inštitut za fiziologijo

Taborska ulica 8, 2000 Maribor

e-mail: andraz.stozer@um.si

PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI – POGLED INTERNISTA NEFROLOGA

PREVENTION AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN ADULTS

Eva Jakopin¹, Sebastjan Bevc^{1,2}

¹ Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen (KLB) je pogosto bolezensko stanje, ki prizadene približno 10 % prebivalstva. Pomembno je, da jo prepoznamo, saj povečuje obolevnost in umrljivost, zlasti zaradi srčno-žilnih bolezni. Z ustreznim presejanjem skušamo prepoznati bolnike z visokim tveganjem za razvoj KLB in poskrbimo za pravočasno zdravljenje. Pri napredovali bolezni stremimo k preprečevanju in zdravljenju zapletov KLB in skušamo upočasniti njeno napredovanje do končne ledvične odpovedi.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen (KLB), preprečevanje, zdravljenje glomerulnih bolezni, zapleti KLB, prehrana pri KLB.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is common, affecting approximately 10 % of the population. It is important because it leads to increased morbidity and mortality in these patients, especially from cardiovascular diseases.

It is of utmost importance to screen patients at high risk of developing CKD and start early treatment. In the advanced stages of CKD, it is important to prevent and treat complications of CKD and to slow its progression towards end-stage renal disease.

Key words: chronic kidney disease (CKD), prevention, treatment of glomerular diseases, complications of CKD, nutrition in CKD.

UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) je stanje zmanjšane delovne sposobnosti ledvičnega delovanja oziroma strukturna ali funkcionalna ledvična okvara, ki vztraja več kot tri mesece. O zmanjšanem ledvičnem delovanju govorimo, če je vrednost ocenjene glomerulne filtracije (oGF) nižja od 60 ml/min/1,73m² (1). Izračunamo jo z različnimi formulami (Cockcroft & Gault, MDRD, cistatinska formula, CKD-EPI), z merjenjem Cr EDTA klirensa, v zadnjem času pa se uveljavlja tudi ioheksol (1–3).

O ledvični okvari govorimo ob prisotnosti:

- albuminurije (UACR, tj. razmerje med vrednostjo albuminov in kreatinina v urinu, > 30 mg/g oz. > 3 mg/mmol);
- nenormalnosti urinskega sedimenta s hematuro oziroma prisotnostjo eritrocitnih, levkocitnih ali granularnih cilindrov;
- tubulnih okvar (ledvična tubulna acidoza, nefrogeni diabetes insipidus, Fanconijev sindrom, cistinurija itd.);

- patohistoloških sprememb ledvic, kot so glomerulne bolezni (sladkorna bolezen, avtoimunske bolezni, sistemske okužbe, zdravila, rak), žilne bolezni (ateroskleroza, arterijska hipertenzija, ishemija, vaskulitis, trombotična mikroangiopatija), tubulointersticijske bolezni (okužbe sečil, ledvični kamni, toksičnost zdravil), cistične bolezni in prirojene bolezni;
- strukturnih okvar, ugotovljenih s slikovnim diagnosticiranjem – policistične ledvice, displastične ledvice, hidronefroza, kortikalne brazgotine kot posledica infarkta, pielonefritisa ali vezikoureternega refluksa, ledvične mase ali povečane ledvice zaradi infiltrativnih bolezni, zožitev ledvične arterije, zmanjšane in hiperehogene ledvice (pogosto pri napredovali KLB zaradi različnih vzrokov);
- stanja po presaditvi ledvice (na presajenih ledvicah prisotnost patohistoloških nenormalnosti kljub visoki vrednosti oGF, večja umrljivost in večje tveganje ledvične odpovedi) (1).

KLB je prisotna pri 10–14 % prebivalstva, kar je trenutno približno 850 milijonov ljudi na svetu in 250.000 ljudi v Sloveniji. Pri 1–2 % bolnikov bolezen napreduje do končne ledvične odpovedi (KLO), kar v Sloveniji pomeni približno 2.500 bolnikov (4). KLB je na državni ravni veliko finančno breme. V razvitih državah za zdravljenje z dializo in presaditvijo ledvice namenimo 2–3 % proračunskih sredstev, namenjenih zdravstvu (4).

Bolniki s KLB imajo v primerjavi s splošno populacijo krajšo pričakovano življenjsko dobo. Razlike se pojavijo že pri vrednostih $\text{oGF} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in so povezane z večjima srčno-žilno obolevnostjo in umrljivostjo. Bolniki s KLB imajo tudi večje tveganje akutne ledvične okvare (ALO) in KLO (5–7).

Vzroki KLB so različni, med najpogostejšimi so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, genetski vzroki (npr. Alportov sindrom, policistična bolezen ledvic), sistemske bolezni, glomerulonefritisi, tubulointersticijske bolezni, vnetja, kamni in cistične bolezni.

Glede na vrednost oGF KLB razvrstimo na 5 stopenj, ki jih dodatno opredelimo tudi glede na morebitno prisotnost albuminurije. Pri $\text{oGF} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ govorimo o KLB stopnje 1, pri $\text{oGF} 60\text{--}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o KLB stopnje 2 in pri $\text{oGF} 30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o KLB stopnje 3. KLB stopnje 3 dodatno razdelimo na KLB stopnje 3a pri $\text{oGF} 45\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in na KLB stopnje 3b pri $\text{oGF} 30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pri $\text{oGF} 15\text{--}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ govorimo o KLB stopnje 4 in pri $\text{oGF} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o KLB stopnje 5 (1).

Nekatere ledvične bolezni lahko preprečimo in tudi upočasnimo napredovanje KLB. Ključni so preprečevanje KLB, zgodnje prepoznanje in čim prejšnje zdravljenje, vključno s spremembami življenjskega sloga in prehrane (4).

Po definiciji ameriškega centra CDC (*angl.* Center for Disease Control and Prevention) poznamo tri oblike preprečevanja bolezni:

1. primarno preprečevanje (preventiva) je ukrepanje pred pojavom bolezni s ciljem preprečiti pojav bolezni;
2. sekundarno preprečevanje so ukrepi, ki pomagajo pri zgodnjem diagnosticiranju in čim prejšnji uvedbi zdravljenja s ciljem preprečiti napredovanje bolezni;
3. terciarno preprečevanje je obravnava polno razvite bolezni s ciljem upočasniti napredovanje bolezni in zdraviti zaplete (4).

Po navedbah v literaturi je pomembno tudi primordionalno preprečevanje. Raziskave so pokazale povezavo med nizko

porodno težo ($< 2,5 \text{ kg}$), novorojenčki, rojenimi majhnimi za gestacijsko starost (porodna teža pod 10. percentilom) in prezgodnjim porodom (pred 37. tednom) ter posledičnim večjim tveganjem KLB in KLO. Ta povezava je bolj izrazita pri otrocih in mladostnikih, a je prisotna tudi v odraslosti. Vzrok je najverjetneje spremenjen razvoj *in utero* ali takoj po rojstvu, ki je povezan z zmanjšanim številom nefronov ter posledično hiperfiltracijo in nagnjenostjo k hipertenziji. Na svetovni ravni se prezgodaj rodi približno 10 % otrok. Vzroki so preeklampsija, prezgodnji porodi prejšnjih otrok, višja starost matere, kronične bolezni matere, asistirana reprodukcija in večplodne nosečnosti. V razvitih državah se z nizko porodno težo rodi približno 7 % otrok, najpogosteje zaradi prezgodnjega poroda in predvsem pri socialnoekonomsko šibkem delu prebivalstva. Pomemben dejavnik je tudi zdravje matere. Dejavniki prezgodnjega poroda so preeklampsija, visok krvni tlak v otroštvu, debelost in sladkorna bolezen matere. Matere s preeklampsijo ali nosečnostno sladkorno boleznijo imajo večje tveganje sladkorne bolezni in KLB v prihodnosti (5). Primordionalno preprečevanje KLB obsega optimizacijo materinega zdravja pred nosečnostjo in med nosečnostjo (5).

PRIMARNO PREPREČEVANJE KLB

Pri primarnem preprečevanju se osredotočamo na dva glavna dejavnika tveganja KLB, to sta sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija. Ostale dejavnike tveganja KLB prikazujemo v Tabeli 1.

Pomemben dejavnik tveganja KLB je tudi ALO. V razvitih državah se večina ALO razvije v bolnišnicah s pojavnostjo (incidenca) 10–20 % (5,8). Pri približno 10 % bolnikov se ledvično delovanje ne obnovi v celoti, zato je preprečevanje razvoja ALO ključnega pomena (5). Bolnike, dovzetne za razvoj ALO, prepoznamo z različnimi algoritmi. Dejavniki, ki pripomorejo k razvoju znotrajbolnišnične ALO, so sepsa, cirkulatorni šok, opekline, poškodbe, srčne operacije, velike nesrčne operacije, nefrotoksična zdravila in radiokontrastna sredstva (9).

Med nespremenljive dejavnike uvrščamo starost in genetske dejavnike.

Pomembno je presejanje populacije z namenom zgodnjega odkrivanja. Presejanja celotne populacije ne priporočamo, saj se finančno ne izplača, pač pa je smiselno selektivno, načrtno presejanje ogrožene populacije, kamor uvrščamo starejše od 65 let, bolnike z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo, osebe z družinsko anamnezo KLB in

osebno anamnezo ALO, osebe, ki prejemajo nefrotoksična zdravila, ter določene etnične skupine (4,5). Ledvično okvaro lahko zaznamo na dva enostavna načina: z urinskimi lističi za zaznavo proteinurije in z določitvijo kreatinina za oGF (4,10).

Tabela 1: Dejavniki tveganja za razvoj kronične ledvične bolezni (4,5).

Dejavniki tveganja za razvoj kronične ledvične bolezni
sladkorna bolezen
arterijska hipertenzija
debelost
preeklampsija
kajenje
ledvični kamni
okužbe (npr. endokarditis, hepatitis B in hepatitis C, HIV)
policistična bolezen ledvic
druge prirojene ali pridobljene strukturne nepravilnosti ledvic in sečil
primarni glomerulonefritisi
izpostavljenost nefrotoksičnim snovem in zdravilom (npr. nesteroidni antirevmatiki (NSAR), antibiotiki, jodna kontrastna sredstva, kemoterapevtiki, zaviralci protonске črpalke)
solitarna ledvica
prekomeren vnos soli
nezadosten vnos tekočin s pogosto dehidriranostjo
izpostavljenost težkim kovinam (arzen, kadmij, svinec, živo srebro) in pesticidom
uporaba nedovoljenih substanc (npr. kokain, heroin, metamfetamini)
prekomeren vnos beljakovin pri osebah z večjim tveganjem KLB

Cilj primarnega preprečevanja je zgodnje prepoznavanje bolnikov, ki jih ogroža KLB, in izvajanje ukrepov, s katerimi bi preprečili razvoj bolezni (4).

Predobstoječi dejavnik tveganja za razvoj arterijske hipertenzije in sladkorne bolezni je debelost oziroma metabolični sindrom, zato je pomemben del primarnega preprečevanja KLB usmerjen k zmanjševanju debelosti ter promociji zdravega življenjskega sloga, vključno s telesno dejavnostjo in zdravo prehrano. Priporočamo predvsem rastlinsko hrano s čim manj mesa, manjši vnos soli, kompleksne ogljikove hidrate, velik vnos vlaknin in manj nasičenih maščob. Učinkovita ukrepa za preprečevanje diabetične in hipertenzivne nefropatije sta optimizacija krvnega tlaka in dobra glikemična kontrola. Pri osebah s solitarno ledvico naj dnevni vnos beljakovin ne presega 1 g beljakovin na kilogram telesne teže (4,7).

SEKUNDARNO PREPREČEVANJE KLB

Glede na podatke gre pri večini bolnikov za KLB zgodnjih stopenj, od KLB stopnje 1–2 (npr. ob mikroalbuminuriji) do največ KLB stopnje 3a (oGF 45–60 ml/min/1,73m²) (4). Pomembno je, da KLB čim prej prepoznamo in uvedemo zdravljenje (4). Prisotnost ledvične bolezni zaznamo laboratorijsko z določitvijo vrednosti serumskega kreatinina in s slikovnimi preiskavami ali pregledom urina, s katerim zaznamo morebitne patološke spremembe (proteinurija, eritrociturija). Natančneje jo lahko opredelimo s serološkimi in imunološkimi preiskavami, dokončno diagnozo pa razen v izjemnih primerih pridobimo z ledvično biopsijo.

Glavni namen sekundarnega preprečevanja pri bolnikih s KLB zgodnjih stopenj je upočasnitev napredovanja bolezni. Najbolj prepoznan in ovrednoten dejavnik tveganja za hitro napredovanje KLB je neurejena arterijska hipertenzija. Temelj farmakoterapije pri sekundarnem preprečevanju je zavora sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Mehanizem njihovega renoprotektivnega delovanja je predvsem hemodinamski, deluje pa tudi antifibrotično (11,12). Izkazalo se je, da omejevanje vnosa beljakovin s hrano deluje sinergistično z RAAS (4,13). V zadnjih letih stopa v ospredje vloga zavore natrijevega-glukoznega kotransporterja 2 (SGLT-2). Mehanizem delovanja je natriureza in z glukozo spodbujena osmotska diureza, ki zmanjšuje intraglomerulni tlak. Ta ugoden hemodinamski učinek ohranja ledvično delovanje (4,14,15). V raziskavi o učinku dapagliflozina pri bolnikih s KLB se je izkazalo, da je njegova uporaba za 47 % zmanjšala tveganje za zmanjšanje oGF, napredovanje do KLO in celokupno umrljivost (14).

Med pomembne ukrepe sekundarnega preprečevanja uvrščamo tudi začetek uporabe vaptanov – antagonistov vazopresinskega receptorja 2 pri bolnikih z avtosomno dominantno policistično ledvično boleznijo (ADPBL) (4,16).

Bolnikom svetujemo, da se izogibajo nefrotoksičnim zdravilom, zlasti nesteroidnim antirevmatikom (NSAR), jemanje antibiotikov pa prilagodijo stopnji KLB. Poskrbijo naj za zadosten vnos tekočin.

Pri bolnikih s sekundarno ledvično prizadetostjo v sklopu sistemskih bolezni zdravimo primarno bolezen.

Pri nekaterih, zlasti primarnih glomerulnih boleznih, pride v poštev tudi specifično, imunosupresivno zdravljenje. Specifično zdravljenje obsega različne sheme imunosupresivnih zdravil, odvisno od bolezni, ki jo zdravimo. Zdravila, ki jih uporabljamo, so metilprednizolon, ciklosporin, ciklofosfamid in rituksimab. Za specifično zdravljenje se odločimo, če nespecifično zdravljenje ni

uspešno in če pri bolniku glede na različna merila obstaja veliko tveganje napredovanja bolezni. V klinični praksi ob nefritičnem sedimentu urina najpogosteje potrdimo IgA nefropatijo, pri nefrotskem sindromu pa membransko nefropatijo. Za oceno napredovanja IgA nefropatije na primer obstaja algoritem za napovedovanje napredovanja ledvične bolezni v naslednjih 5 letih, ki vključuje MEST-C točkovnik na ledvični biopsiji, izhodiščno vrednost oGF, krvni tlak, izhodiščno proteinurijo, starost, raso in zdravljenje z zaviralci RAAS v času biopsije (17). Ocena tveganja za napredovanje bolezni je pomembna tudi pri membranski nefropatiji, saj pri velikem deležu bolnikov nastopi spontana remisija. Tveganje napredovanja bolezni ocenjujemo na podlagi stopnje proteinurije, prisotnosti nefrotskega sindroma, izhodiščne vrednosti oGF, hitrosti slabšanja ledvičnega delovanja, serumske koncentracije albuminov, ravni protiteles antiPLA2R ter urinske koncentracije alfa1-mikroglobulina, IgG in beta2-mikroglobulina (17).

Imunosupresivno zdravljenje običajno uvedemo v bolnišnici, saj moramo bolnike ustrezno pripraviti. Izpustiti in pri vseh bolnikih opravimo rentgensko slikanje pluć in srca, ultrazvok trebuha in QuantiFERON ter pred nekaterimi shemami zdravljenja izključimo tudi okužbe z virusnimi hepatitis in citomegalovirusom. Po uvedbi metilprednizolona pri bolnikih nekaj dni intenzivno merimo vrednosti krvnega sladkorja.

Tudi po zaključku zdravljenja bolnike redno spremljamo v nefrološki ambulantni, intervale kontrolnih pregledov pa postopno podaljšujemo. Nujno je, da bolnike spremljamo tudi po zaključenem zdravljenju in doseženi remisiji, saj le tako zgodaj prepoznamo morebiten ponovni zagon bolezni.

TERCIARNO PREPREČEVANJE KLB

Pri bolnikih z napredovalo KLB je terciarno preprečevanje zdravljenje zapletov KLB in nadzor nad pridruženimi boleznimi, zlasti srčno-žilnimi, ki so najpomembnejši dejavnik umrljivosti teh bolnikov (1,4). Pomembna je ustrezna prehrana, zato svetujemo omejen vnos soli ter hrane, bogate s kalijem in fosfatom, poskrbeti pa moramo tudi za ustrezen vnos tekočin. Pogostost kontrolnih pregledov glede na stopnjo KLB priporoča delovna skupina KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Možni zapleti KLB so:

- ledvična anemija, zaradi katere uvajamo epoetine in po potrebi parenteralno nadomeščamo železo. Nova možnost zdravljenja so zaviralci HIF-PH (*angl.* hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase enzyme),

ki stabilizirajo HIF kompleks, stimulirajo endogeno nastajanje eritropoetina, zmanjšajo aktivnost hepcidina in izboljšajo mobilizacijo železa v kostni mozeg (1,18);

- metabolična acidoza, ki jo korigiramo z natrijevim bikarbonatom;
- hiperkalemija, pri kateri so pomembni dietni ukrepi, ob neučinkovitosti pa predpišemo peroralne vezalce kalija (polistirensulfonat, natrijev cirkonijev ciklosilikat);
- mineralna kostna bolezen v sklopu KLB, v okviru katere korigiramo presnovne zaplete: kalcij nadomeščamo s kalcijevim karbonatom; za hiperfosfatemijo uporabljamo vezalce fosfata (kalcijev karbonat, sevelamer, lantanov karbonat, železov (III) oksihidroksid saharozni kompleks); sekundarni hiperparatiroidizem zdravimo z aktivnim vitaminom D parikalcitolom in kalcimimetiki (peroralnim cinakalcetom ali parenteralnim etelkalcetidom); pomanjkanje vitamina D korigiramo s holekalciferolom;
- hipervolemija, ki jo obvladujemo z diuretiki zanke (1,7).

Bolnikom s KLB stopnje 5 predstavimo vse možnosti nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi, tj. hemodializo, peritonealno dializo in presaditev ledvice. Pri odločitvi za zdravljenje s hemodializo je potrebna konstrukcija arteriovenske fistule ali grafta, pri odločitvi za zdravljenje s peritonealno dializo pa vstavev peritonealnega dializnega katetra.

ZAKLJUČEK

Bolniki s KLB imajo pomembno večje tveganje celokupne in srčno-žilne umrljivosti, KLO, ALO in napredovanja KLB. Zaradi teh razlogov je zelo pomembno, da po možnosti preprečimo nastanek KLB, da KLB čim prej prepoznamo in da poskrbimo za čim prejšnje zdravljenje osnovne ledvične bolezni in njenih zapletov.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.
2. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M. Simple cystatin C formula compared to serum creatinine-based formulas for estimation of glomerular filtration rate in patients with mildly to moderately impaired kidney function. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35: 649–54.
3. Carrara F, Gaspari F. GFR measured by iohexol: the best choice from a laboratory perspective. *J Lab Precis Med.* 2018; 3: 77.
4. Kam-Tao LP, Garcia-Garcia G, Lui SF, Andreoli S, Fung WWS, Hradsky A, et al. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Blood Purif.* 2021; 50: 1–8.
5. Luyckx VA, Cherney DZI, Bello AK. Preventing CKD in developed countries. *Kidney Int Rep.* 2020; 5: 263–77.

6. Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 243–48.
7. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA* 2019; 322: 1294–304.
8. Lewington AJP, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013; 84: 457–67.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
10. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50: 169–80.
11. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens.* 2006; 20: 239–53.
12. Zhang YY, Yu Y, Yu C. Antifibrotic roles of RAAS blockers: update. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1165: 671–91.
13. Koppe L, Fouque D. The role of protein restriction in addition to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73: 248–57.
14. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1436–46.
15. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2295–306.
16. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort R, Grantham JJ, Higashihara E, et al.; TEMPO3:4 Trial investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2407–18.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int Suppl.* 2021; 100: 1–276.
18. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017; 9: 815–26.

Avtor za dopisovanje:

Asist. dr. Eva Jakopin, dr. med.

Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center
Maribor

Oddelek za nefrologijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: eva.jakopin@gmail.com

MOŽNOSTI GENETSKEGA DIAGNOSTICIRANJA PRI PREPREČEVANJU IN DIAGNOSTICIRANJU KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH

GENETIC TESTING IN PREVENTION AND IN THE DIAGNOSIS OF PEDIATRIC CHRONIC KIDNEY DISEASE

Danijela Krgović

Klinični inštitut za genetsko diagnostiko, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Pri proučevanju genetskega vzroka kroničnih ledvičnih bolezni (KLB) uporabljamo različne pristope, ki vključujejo iskanje kandidatnega gena, določanje mikrolecij in mikroduplicacij v kromosomu, asociacijske raziskave za določanje polimorfizmov posameznih nukleotidov in drugo.

Uporaba tehnologije sekvenciranja nove generacije (*angl.* next-generation sequencing, NGS) je omogočila odkritje več kot 400 različnih genov, vpletenih v etiologijo KLB. Tehnologija NGS je torej bistveno prispevala k pravilnemu genetskemu diagnosticiranju KLB in povečala diagnostični izplen. Genetsko testiranje in zgodnje odkrivanje monogenskega vzroka KLB imata pomembne posledice za bolnike in njihove družinske člane v smislu obravnave, napovedi izida bolezni ter genetskega svetovanja in presejanja ogroženih družinskih članov. Genetsko testiranje igra pomembno vlogo tudi pri preprečevanju KLB v smislu določitve prizadetih družinskih članov, ponovne obravnave »izgubljenih bolnikov«, postavitve genetske diagnoze pred rojstvom otrok, obveščanja staršev in družinskih članov o možnosti genetskega diagnosticiranja ter pri osveščanju o možnostih prenatalnega diagnosticiranja.

V prispevku na kratko predstavljamo najpomembnejše genetske dejavnike, ki vplivajo na razvoj KLB in metode, s katerimi jih lahko določimo. Opredeljujemo tudi njihovo vlogo pri diagnosticiranju KLB in njihovem preprečevanju.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen (KLB), genetsko testiranje, preprečevanje.

ABSTRACT

To identify the genetic cause of chronic kidney disease (CKD) various approaches are used, such as candidate gene identification, determining chromosomal microdeletions and microduplications, and association studies to determine Single nucleotide polymorphisms (SNPs). Next-generation sequencing (NGS) technology has enabled the discovery of more than 400 different genes involved in the aetiology of CKD. NGS technology has thus significantly contributed to the establishment of correct genetic diagnoses and raised the diagnostic yield in the genetic diagnostics of CKD. Genetic testing and early detection of a monogenic cause of the disease have important implications for patients and their family members in terms of treatment, prognosis, genetic counselling, and screening of at-risk family members. Genetic testing also plays an important role in preventing CKD by identifying affected family members, re-treating "lost patients", making a genetic diagnosis before the birth of children and informing parents and family members about the possibility of genetic diagnostic testing and establishing a diagnosis prenatally.

The purpose of this paper is to briefly present the most important genetic factors influencing the development of CKD, the methods by which they can be determined and their role in the diagnosis and prevention of these diseases.

Key words: chronic kidney disease (CKD), genetic testing, prevention.

UVOD

Ledvične bolezni so v Združenih državah Amerike deveti najpogostejši vzrok smrti (1). Osveščanje o bolezni in preprečevanje sta ključna dejavnika pri zmanjševanju njihove pojavnosti. Genetsko testiranje ledvičnih bolezni, kot so policistična bolezen ledvic, nefrolitiazia in nefrokalcinoza, prirojene nepravilnosti ledvic in sečil ter nefrotski sindrom, je izrednega pomena za osebe ali bolnike s pozitivno družinsko anamnezo ledvičnih bolezni. Genetsko diagnosticiranje namreč vpliva tako na spremljanje pojava prvih kliničnih znakov, kot tudi na njihovo obravnavo po razvoju bolezni.

Pri proučevanju genetskega vzroka kronične ledvične bolezni (KLB) v genetiki uporabljajo različne pristope, ki vključujejo iskanje kandidatnega gena, določanje mikrolecij in mikrodublikacij v kromosomu, asociacijske raziskave na celotnem genomu (*angl.* genome-wide association study, GWAS) in drugo (2). Monogenske bolezni so redke in pogosto podcenjene, čeprav so pomemben vzrok KLB. Izsledki genetskih raziskav kažejo, da lahko določimo mutacije ali manjše insercije in delecije (InDels) v genih, povezanih s KLB, pri približno 10 % odraslih bolnikov in 20–30 % otrok s to boleznijo (3–5). Do danes so opisali več kot 400 različnih genov, katerih genetske napake vodijo v razvoj različnih oblik ledvičnih bolezni. Mikrolecije ali mikrodublikacije (*angl.* copy number variation, CNV) znotraj zapisa posameznega gena ali tiste, ki zajemajo kodirajočo regijo več genov hkrati, so drug pomemben genetski mehanizem, vpleten v etiologijo ledvičnih bolezni (5). Kljub intenzivnemu genetskemu diagnosticiranju in močni dedni komponenti pa večina bolnikov s KLB ostane brez genetske diagnoze, saj na razvoj bolezni vplivajo tudi drugi genetski dejavniki, kot so polimorfizem posameznega nukleotida (*angl.* single nucleotide polymorphisms, SNPs), genetske različice v mitohondrijski DNA (mtDNA) in številne druge spremembe (6). Poleg genetskih dejavnikov na heterogenost bolezni vplivajo tudi okoljski dejavniki.

V prispevku predstavljamo najpomembnejše genetske dejavnike, ki vplivajo na razvoj KLB, metode, s katerimi jih lahko določimo, ter njihovo vlogo pri diagnosticiranju in preprečevanju KLB.

GENETSKE SPREMEMBE KOT VZROK KRONIČNIH LEDVIČNIH BOLEZNI

Monogenske, poligenske in strukturne spremembe

Razvoj novejših metod, kot sta molekularna kariotipizacija (*angl.* chromosomal microarray analysis, CMA) in sekvenciranje nove generacije (*angl.* next-generation sequencing, NGS), je na področju genetskih bolezni, med katere uvrščamo tudi KLB, omogočil odkritje številnih novih genov in mikrolecijskih ali mikrodublikacijskih sindromov, s katerimi lahko pojasnimo etiologijo njihovega nastanka. Metodi se v diagnosticiranju prekrivata in dopolnjujeta.

Uporaba tehnologije NGS, s katero lahko določimo redke genetske različice (mutacije in manjše InDel različice) v kodirajočih delih genov, je pri KLB omogočila odkritje številnih novih genov. Do danes je v literaturi opisanih več kot 400 različnih genov, ki se lahko dedujejo avtosomno dominantno, avtosomno recesivno in X-vezano ali imajo kompleksno dedovanje (7). Tehnologija NGS je bistveno prispevala k postavitvi pravih genetskih diagnoz ter povečala diagnostični izplen genetskega diagnosticiranja KLB. V novejših raziskavah na tem področju poročajo, da je metoda NGS uspešna pri 30 % pediatričnih bolnikov in 6–30 % odraslih bolnikov, pri čemer v raziskave niso bili vključeni samo bolniki s sumom na monogeno KLB glede na klinično sliko in/ali družinsko anamnezo, ampak tudi bolniki s sporadično obliko bolezni (4,8,9). Diagnostični izplen se razlikuje in je bistveno večji v kohortah s specifično obliko bolezni, kot so Alportov sindrom (55–80 %) in ledvične tubulopatije (64 %) (10,11).

Večina genetskih laboratorijev ponuja različne možnosti diagnostičnega testiranja. Začetne oblike genetskega diagnosticiranja dednih oblik KLB so temeljile na metodi sekvenciranja po Sangerju, ki jo danes uporabljamo le še pri boleznih z monogenim vzrokom. Sodobno diagnosticiranje temelji na metodi NGS, ki omogoča hkratno določanje genetskih različic v izbranem naboru genov, opredeljenih glede na klinično sliko (tarčno NGS sekvenciranje), sekvenciranju celotnega eksoma (*angl.* Whole Exome Sequencing, WES) ter sekvenciranju celotnega genoma (*angl.* Whole Genome Sequencing, WGS). Tarčno NGS sekvenciranje uporabljamo pri KLB z etiologijo v različnih genih (poligenske KLB) in/ali s prekrivajočo se klinično sliko. S tarčnim sekvenciranjem določamo mutacije in redke InDel različice samo pri vnaprej izbranem naboru genov. Prednost metode je, da ne moremo določiti t. i. naključnih najdb, tj. genetskih različic v genih, ki niso

povezane z razvojem preiskovane bolezni. Pomanjkljivost tarčnega NGS sekvenciranja pa je dodajanje novoodkritih genov v izbrani nabor (12). Tarčno NGS sekvenciranje zato v laboratorijih nadomeščajo z metodo WES. Z metodo WES lahko določimo mutacije in redke InDel različice v vseh kodirajočih regijah genoma, imenovanih eksom, ki zajema eksone približno 25.000 genov, vključno z geni z neznano biološko funkcijo. Analiziranje z namenom določitve vzročne mutacije ali InDel različice izvajamo samo za gene, povezane z boleznijo, in ga lahko razširimo, če v izbranem naboru genov ne najdemo patoloških sprememb, ob odkritju novih, z boleznijo povezanih genov, ali ob pojavu novih kliničnih znakov pri bolniku. Ta metoda omogoča aktiven diagnostičen pristop in ponuja možnost ponovne analize podatkov ob odkritju novih spoznanj pa tudi odkritje novih kandidatnih genov s prej neznano etiologijo v bolezni (4).

Redke mikrodelecije in/ali mikroduplicacije (spremembe CNV) genetskega materiala lahko obsegajo par tisoč baznih parov in se nahajajo znotraj zapisa za posamezen gen ali obsegajo par milijonov baznih parov in prizadenejo kodirajoče regije več genov hkrati. Patogene spremembe CNV so dodaten genetski mehanizem, ki je vpleten v etiologijo ledvičnih bolezni, saj spremenijo izražanje gena, ki ga prizadenejo (5). Čeprav metodi WES in WGS omogočata tudi določitev spremembe CNV v kodirajočih regijah genoma, je določanje kompleksno in nikakor ne rutinsko. Zato v ta namen uporabljamo metode molekularne kariotipizacije, SNP mikromreže ali metodo hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih prob (*angl.* multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA). Primer patoloških sprememb CNV so mikrodelecije/mikroduplicacije znotraj genov *PKD1* in *PKD2*, ki so vzrok bolezni pri približno 3 % bolnikov z avtosomno dominantno obliko policističnih ledvic (13). V raziskavi na vzorcu 419 otrok s KLB so z metodo molekularne kariotipizacije določili patološko spremembo CNV pri 7,4 % (31/419) otrok, izmed katerih je imelo 16 otrok spremembe v znani mikrodelecijski/mikroduplicacijski regiji (14). Zato je določanje redkih patogenih sprememb CNV v genetskem diagnosticiranju KLB pomembno, saj jih z metodami tarčnega sekvenciranja in WES lahko zgrešimo.

S sekvenciranjem zaporedja celotnega genoma z metodo WGS lahko določimo mutacije in InDel različice, pa tudi spremembe CNV v kodirajočih in nekodirajočih predelih genoma ter tako določimo strukturne spremembe v celotnem genomu. Metode WGS v rutinskem diagnosticiranju ne uporabljamo, saj je postopek dolgotrajen in zahteva kompleksno razlago rezultatov. Metoda WGS je prihodnost v genetskem diagnosticiranju

bolezni in obljublja odkritje za zdaj še slabo raziskanih genetskih različic v nekodirajočih predelih genoma, ki pa vplivajo na izražanje genov, vpletenih v razvoj genetskih bolezni (15).

Značilnosti in primere uporabe opisanih tehnologij povzemamo in opisujemo v Tabeli 1.

Tabela 1: Metode genetskega testiranja in trenutne indikacije v nefrologiji. Povzeto po (5).

Metoda	Indikacija za testiranje	Vrsta spremembe	Primer bolezni
sekvenciranje po Sangerju	monogenske bolezni	mutacije, InDel	Fabrijeva bolezen (GLA), cistinoza (CTNS)
molekularna kariotipizacija/ SNP mikromreže/ MLPA	sum na mikrodelecije ali mikroduplicacije	CNV	prirojene napake sečil (CAKUT), nefroftiza (NPHP1)
tarčno NGS sekvenciranje	poligenske bolezni	mutacije, InDel	na steroide odporni nefrotski sindrom
WES	kompleksne bolezni, prekrivajoč ali nejasen fenotip, nejasna etiologija	mutacije, InDel, CNV	nepojasnjena odpoved ledvic
WGS	zaradi visokih stroškov in kompleksne analize pretežno v raziskovalne namene ali pri negativnem rezultatu WES	mutacije, InDel, CNV	avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic (PKD1)

Legenda: SNP – polimorfizmi posameznega nukleotida; NGS – sekvenciranje nove generacije; WES – sekvenciranje celotnega eksoma; WGS – sekvenciranje celotnega genoma; InDel – manjše insercije in delecije; CNV – mikrodelecije ali mikroduplicacije.

Polimorfizmi posameznega nukleotida (SNPs)

SNP različice, ki jih je v celotnem človeškem genomu približno 4–5 milijonov, so najpogostejše spremembe v človeškem genomu. Določitev vzročnih SNP različic z raziskavami GWAS je zapleteno, saj se številne SNP različice dedujejo skupaj. Ker se večina (> 90 %) SNP različic nahaja v nekodirajočih predelih človeškega genoma, je določitev vzročnega gena omejena (16). Predvidevajo, da vzročne SNP različice v regulatornih (nekodirajočih) predelih genoma vplivajo na vezavo transkripcijskih dejavnikov in s tem tudi na izražanje z boleznijo povezanih genov. Za prenos rezultatov raziskav GWAS v klinično prakso je zato potrebnih več ključnih korakov, ki vključujejo prepoznavanje vrste celic, na katere vpliva SNP različica, ter tarčnih genov in mehanizma razvoja bolezni (17).

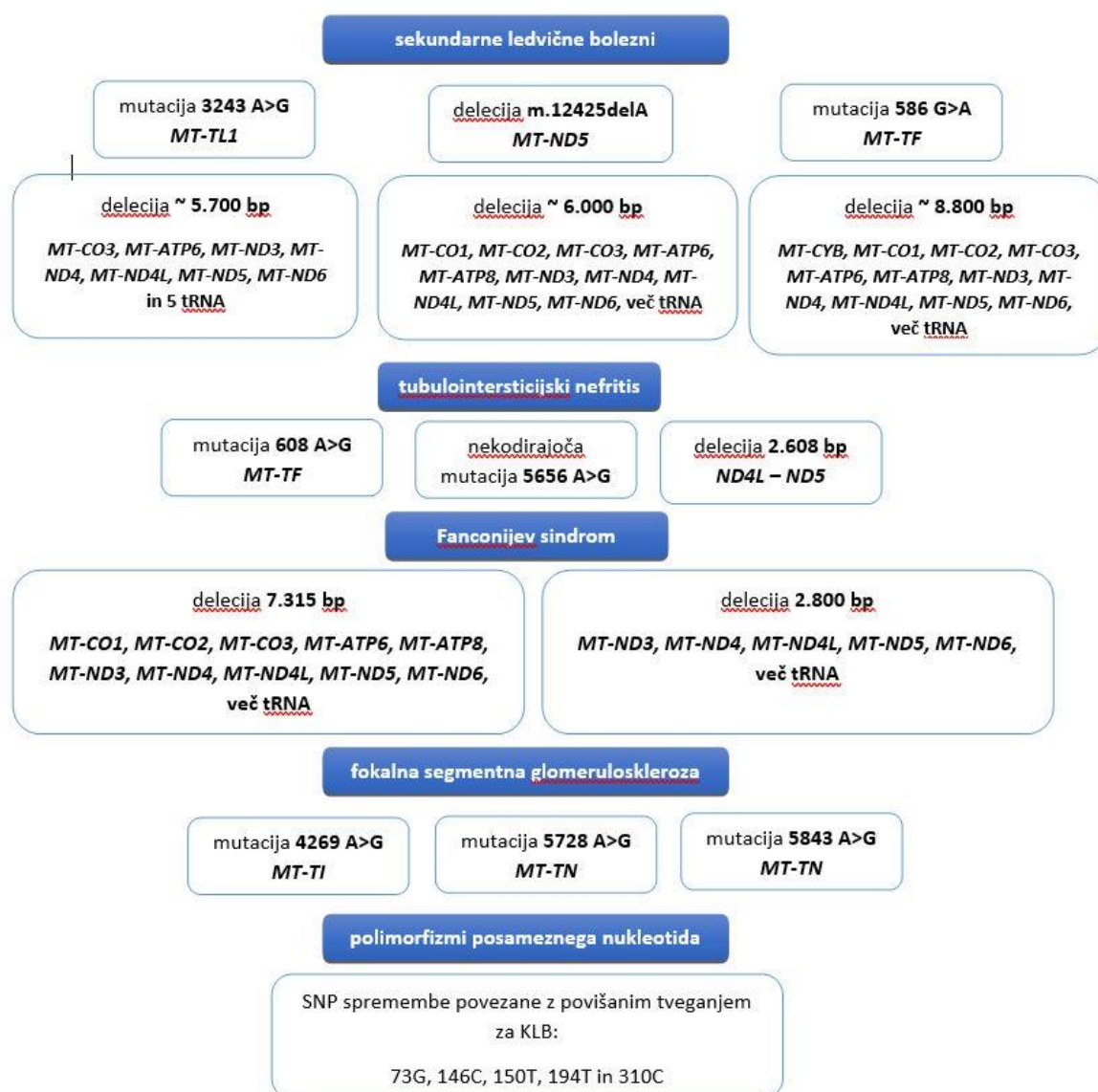
Izsledki raziskave GWAS iz leta 2021 na več kot enem milijonu preiskovancev kažejo, da se v človeškem genomu nahaja več kot 400 genetskih lokusov, v katerih je SNP različica, ki kaže močno povezavo z delovanjem ledvic (18). Raziskave GWAS so trenutno usmerjene v prepoznavanje tarčnih genov v teh lokusih, a bodo za pojasnitev mehanizma vpliva posamezne SNP različice potrebne funkcijske raziskave (17).

Asociacijske raziskave omogočajo tudi določitev poligenske ocene tveganja (*angl.* polygenic risk score, PRS) za razvoj določene bolezni pri posamezniku. Določitev dejavnika PRS je smiselna predvsem pri kompleksnih boleznih s poligenskim ozadjem, med katere uvrščamo tudi KLB (19). Začetne raziskave na področju določitve dejavnika PRS pri KLB so se izkazale kot obetavne, a bodo za potrditev rezultatov potrebne večje raziskave (6,17).

Mitohondrijska DNA

Mitohondrij je celični organel, v katerem poteka celično dihanje in je primarni vir energije za celico. Večina mitohondrijskih beljakovin je zapisana v genih na genomski DNA, a mitohondrij vsebuje tudi lastno mitohondrijsko DNA (mtDNA), ki nosi zapis za 37 genov (6). Genetske različice v mtDNA lahko povzročajo nepravilno delovanje ledvic in so jih opisali kot vzrok KLB ali posledico širše klinične slike (20).

Primer nepravilnega delovanja mitohondrijskih beljakovin je prekomerna tvorba reaktivne kisikove spojine (*angl.* reactive oxygen species, ROS) zaradi nepravilnega prenosa elektronov pri oksidativni fosforilaciji (21). Povečane vrednosti reaktivne kisikove spojine poškodujejo ledvice s tem, da poškodujejo genomsko DNA v ledvičnih celicah (22). Kljub majhnemu številu raziskav, ki obravnavajo



Slika 1: Točkovne mutacije, delecije in polimorfizmi posameznih nukleotidov (SNP) v mitohondrijski DNA, povezane s kroničnimi ledvičnimi boleznimi. Povzeto po (6).

genetske nepravilnosti na mtDNA v povezavi s KLB, so do zdaj kot genetski vzrok opisali tako mutacije kot tudi delecije in SNP spremembe (6). Nekatere predstavljamo na Sliki 1.

GENETSKO TESTIRANJE KRONIČNIH LEDVIČNIH BOLEZNI PRI OTROCIH IN ODRASLIH

Genetsko testiranje KLB danes temelji predvsem na metodi NGS, ki jo uporabljamo tako v raziskovalne kot tudi v diagnostične namene. Z njo potrditmo klinično diagnozo, kar omogoča pravilno genetsko svetovanje in genetsko testiranje družinskih članov. Uporaba tehnologije WES/WGS je omogočila odkritje številnih novih genov in kromosomskih lokusov. Genetsko testiranje KLB zahteva multidisciplinarni pristop za pravilno tolmačenje podatkov z metodo NGS, saj so za uspešno analizo podatkov potrebni natančni klinični opisi, družinska anamneza, rezultati laboratorijskih preiskav, podatki o opravljenih genetskih testih in podobno.

Določanje CNV in SNP sprememb ter ocene tveganja PRS in določanje sprememb na mtDNA ter tudi drugih genetskih sprememb, kot so epigenetske spremembe, spremembe v telomernih regijah kromosomov in nepravilnosti na spolnih kromosomih, bo prispevalo manjkajoče delce, ki jih s klasičnim genetskim testiranjem ne moremo določiti (6).

Čeprav danes večina genetskih laboratorijev ponuja genetsko testiranje genov, vpletenih v etiologijo KLB, jih pogosto ne izvajamo rutinsko, zlasti pri odraslih bolnikih s KLB. Ovire pri vključevanju genetskega diagnosticiranja v rutinsko obravnavo so omejeno poznavanje genetike KLB, neprepoznavnost koristi genetskega testiranja, izbira pravilne genetske diagnostične metode, težave pri tolmačenju rezultatov ter skrb glede stroškov in povračila porabljenih sredstev (5).

PREPREČEVANJE

Zgodnje odkrivanje monogeneskega vzroka KLB ima lahko pomembne posledice za bolnike in njihove družinske člane v smislu obravnave, napovedi izida bolezni, genetskega svetovanja in presejanja ogroženih družinskih članov (23). Pomemben vidik preprečevanja je tudi spodbujanje družin z bolniki s KLB, da imajo zdrave potomce, ki niso prenašalci bolezni. V ta namen moramo prepoznati prizadete družinske člane, ponovno obravnavati t. i. izgubljene bolnike, postaviti genetsko diagnozo pred rojstvom otrok ter starše in družinske člane seznaniti z možnostjo genetskega diagnosticiranja. Odločilno je

tudi osveščanje o možnostih prenatalnega presejalnega diagnosticiranja. Za uspešno izvedbo preventivnih ukrepov je pomembna predvsem vključitev zdravnikov na primarni ravni. Vzpostaviti je potrebno register bolnikov in njihovih družinskih članov, izvesti genetsko testiranje prizadetih družinskih članov ter promovirati možnosti prenatalnega testiranja (24).

ZAKLJUČEK

Genetsko diagnosticiranje KLB prinaša številne koristi. Omogoča, da opredelimo natančen izvor bolezni na neinvaziven način in v relativno kratkem časovnem obdobju. Z zgodnjim genetskim diagnosticiranjem se lahko izognemo številnim diagnostičnim postopkom, napačno postavljenim diagnozam ali celo napačnemu zdravljenju (5). Prav tako lahko genetsko diagnosticiranje pokaže tudi na druge težave, ki niso nefrološke. Tako so na primer pri bolnikih z nepravilnostmi v genu *PAX2* poleg prirojenih napak sečil pogosto prisotne tudi očesne anomalije (25). Pravilno genetsko diagnosticiranje je ključno tudi za dobro genetsko svetovanje, saj zagotavlja informacije o tveganjih ponovitve bolezni, informacije o reproduktivnih možnostih in v nekaterih primerih tudi informacije o možnosti preasimptomatskega testiranja za družinske člane s tveganjem za isto motnjo (5).

LITERATURA

- Centers for Disease Control and Prevention: Chronic kidney disease in the United States; 2021 [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/Chronic-Kidney-Disease-in-the-US-2021-h.pdf>.
- Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11: 720–31.
- Vivante A, Skorecki K. Introducing routine genetic testing for patients with CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 321–2.
- Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med*. 2019; 380: 142–51.
- Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2022; 37: 239–54.
- Cañadas-Garre M, Anderson K, Cappa R, Skelly R, Smyth LJ, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetic susceptibility to chronic kidney disease – some more pieces for the heritability puzzle. *Front Genet*. 2019; 10: 453.
- Bleyer AJ, Westemeyer M, Xie J, Bloom MS, Brossart K, Eckel JJ, et al. Genetic etiologies for chronic kidney disease revealed through next-generation renal gene panel. *Am J Nephrol*. 2022; 53: 297–306.
- Lata S, Marasa M, Li Y, Fasel DA, Groopman E, Jobanputra V, et al. Whole-Exome Sequencing in adults with chronic kidney disease: a pilot study. *Ann Intern Med*. 2018; 168: 100–9.
- Connaughton DM, Hildebrandt F. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 390–7.

10. Morinière V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 2740–51.
11. Ashton EJ, Legrand A, Benoit V, Roncelin I, Venisse A, Zennaro MC, et al. Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the majority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int*. 2018; 93: 961–7.
12. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14: 83–104.
13. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease, autosomal dominant. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022 [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/>.
14. Verbitsky M, Sanna-Cherchi S, Fasel DA, Levy B, Kiryluk K, Wuttke M, et al. Genomic imbalances in pediatric patients with chronic kidney disease. *J Clin Invest*. 2015; 125: 2171–8.
15. Lionel AC, Costain G, Monfared N, Walker S, Reuter MS, Hosseini SM, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genet Med*. 2018; 20: 435–43.
16. Claussnitzer M, Susztak K. Gaining insight into metabolic diseases from human genetic discoveries. *Trends Genet*. 2021; 3: 1081–94.
17. Hirohama D, Susztak K. From mapping kidney function to mechanism and prediction. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18: 76–7.
18. Stanzick KJ, Li Y, Schlosser P, Gorski M, Wuttke M, Thomas LF, et al. Discovery and prioritization of variants and genes for kidney function in >1.2 million individuals. *Nat Commun*. 2021; 12: 4350.
19. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020; 12: 44.
20. Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 92: 1051–7.
21. Granata S, Dalla Gassa A, Tomei P, Lupo A, Zaza G. Mitochondria: a new therapeutic target in chronic kidney disease. *Nutr Metab (Lond)*. 2015; 12: 49.
22. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2000; 21: 361–70.
23. Stokman MF, Renkema KY, Giles RH, Schaefer F, Knoers NV, van Eerde AM. The expanding phenotypic spectra of kidney diseases: insights from genetic studies. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12: 472–83.
24. Esteban de la Rosa RJ, Poyatos Andújar AM, Morales García AI, Martínez Navarro L, García Valverde M, Bravo Soto JA. Proyecto preventivo de la enfermedad poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). *Nefrologia*. 2022; 41: 704–6.
25. Deng H, Zhang Y, Xiao H, Yao Y, Liu X, Su B, et al. Diverse phenotypes in children with PAX2-related disorder. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7: e701.

Avtor za dopisovanje:

Asist. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.

Univerzitetni klinični center Maribor

Klinični inštitut za genetsko diagnostiko

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: danijela.krgovic@ukc-mb.si

VLOGA LEDVIČNE BIOPSIJE PRI DIAGNOSTICIRANJU VZROKOV KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH IN ODRASLIH

THE ROLE OF RENAL BIOPSY IN DIAGNOSING THE CAUSES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN AND ADULTS

Nika Kojc

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Ledvična biopsija je zlati standard pri diagnosticiranju bolezni nativnih in presajenih ledvic. Zagotavlja hitre, natančno opredeljene in etipatogenetsko podprte informacije, ki kliničnemu zdravniku omogočajo diagnozo, na podlagi katere se odloča o zdravljenju. Nedavni napredek v razumevanju etiologije in patogeneze glomerulonefritisov je privedel do kompleksnega pristopa, ki ne temelji le na vzorcu glomerulne poškodbe, temveč predvsem omogoča natančno prepoznavanje etiologije in patogenetskih mehanizmov glomerulonefritisov. V zadnjih letih so vse bolj dostopne molekularnogenetske preiskave, ki pri nekaterih ledvičnih boleznih poleg ledvične biopsije ali celo namesto nje zagotavljajo podrobne in bolj specifične informacije o naravi ledvične bolezni. V zadnjem času so preiskave postale hitre, občutljive in tudi cenovno dostopne ter pomembno prispevajo k diagnosticiranju zlasti dednih bolezni ledvic. Dedne bolezni ledvic so pomembne tako pri odraslih, še bolj pa pri otrocih, čeprav so precej redke. Pri večini dednih ledvičnih bolezni z ledvično biopsijo ne ugotovimo specifičnih sprememb, zato je pomembno, da v njihovo diagnosticiranje vključimo tudi druge metode, predvsem molekularnogenetsko analizo. Nekateri avtorji menijo, da bi pri nekaterih boleznih genetsko testiranje kot prvi korak lahko nadomestilo ledvično biopsijo. Ledvična biopsija je indicirana, če klinična slika ni v skladu z rezultati genetske analize ali če genetska različica povzroči različne histološke spremembe. Rezultat genetskega testiranja skupaj s poznavanjem histopatoloških sprememb ledvičnega tkiva nudi boljši vpogled v patogenezo ledvične bolezni in učinkovito obravnavo bolnika.

Ključne besede: ledvična biopsija, kronična ledvična bolezen, genetske preiskave, otroci, dedne ledvične bolezni.

ABSTRACT

Renal biopsy is the gold standard for the diagnosis of diseases of native and transplanted kidneys. It provides fast, well-defined and aetiopathogenetically supported information that enables the clinician to make a diagnosis on the basis of which treatment decisions are made. Recent advances in the understanding of the aetiology and pathogenesis of glomerulonephritis have led to a more complex approach, which is not only based on the pattern of the glomerular injury itself but primarily permits a more precise identification of the aetiology and pathogenetic mechanisms of glomerulonephritis. In recent years, molecular genetic tests have become increasingly available. In some kidney diseases, in addition to or even instead of renal biopsy, they provide more detailed and specific information about the nature of the kidney disease.

Recently, these tests have become fast, sensitive, more affordable and constitute an important contribution, especially in the diagnosis of inherited kidney diseases. Although inherited kidney diseases are rare, they represent a significant cause of kidney disease, in adults and even more in the paediatric population. In the majority of inherited kidney diseases, no specific changes can be detected on kidney biopsy, so it is important to include other methods in the diagnosis of hereditary diseases, especially molecular genetic analysis.

Some authors believe that genetic testing could replace renal biopsy as the first diagnostic step in some diseases. Renal biopsy is indicated if the clinical picture is not consistent with the results of genetic analysis, or if the genetic variant can cause diverse histological changes. The result of genetic testing, together with knowledge of histopathological changes in kidney tissue, provides better insight into the pathogenesis of kidney disease and better patient management.

Key words: renal biopsy, chronic kidney disease, genetic testing, children, inherited kidney disease.

UVOD

V zadnjih 65 letih se je z razvojem nefrologije postopno razvijalo tolmačenje ledvične biopsije. Osnova je bil razvoj treh glavnih diagnostičnih metod – svetlobnega mikroskopiranja, imunofluorescence in elektronskega mikroskopiranja, v zadnjem času tudi imunohistokemije in serološkega diagnosticiranja. Ledvična biopsija je še danes dragoceno orodje pri diagnosticiranju ledvičnih bolezni nativnih in presajenih ledvic. Uporabljamo jo pri opredelitvi aktivnosti bolezni in ugotavljanju kroničnih sprememb (1). Indikacije za ledvično biopsijo so akutna ledvična okvara, različne stopnje poslabšanja kronične ledvične bolezni, klinične predstavitve različnih glomerulnih bolezni (akutni nefritični sindrom, nefrotski sindrom, hitro napredujoči glomerulonefritis, kronični glomerulonefritis, brezsimptomne spremembe), sum na intersticijski nefritis zaradi različnih vzrokov, sum na sistemsko bolezen in druge (1–3). V okviru biopsije presajene ledvice pridobivata na pomenu predimplantacijska biopsija donorske ledvice in nadzorna biopsija presajene ledvice, ki jo opravimo po preteku določenega časa po presaditvi ne glede na klinične in laboratorijske označevalce ledvičnega delovanja. V Sloveniji se je uveljavila nadzorna biopsija, ki jo opravimo eno leto po presaditvi, ponekod v tujini pa izvajajo nadzorne biopsije tudi po treh in/ali šestih mesecih. Na podlagi histopatološkega izvida ledvične biopsije presajene ledvice z večjo zanesljivostjo ugotovimo morebitne zgodnje spremembe, ki so lahko povezane z zavrnitvijo ali drugo patologijo. Zgodnje odkrivanje sprememb omogoča ustrezno zdravljenje, kar izboljša delovanje presajene ledvice.

Biopsija nativne ledvice je invazivni poseg, ki zaradi nadzora bolnika neposredno po biopsiji zahteva hospitalizacijo, medtem ko biopsijo presajene ledvice lahko opravimo ambulantno in bolnika ob koncu dneva odpustimo v domačo oskrbo. Biopsije ledvic v Sloveniji izvajajo posebej usposobljeni izkušeni specialisti nefrologi v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor in UKC Ljubljana. Ker gre za invazivni poseg s tveganjem zapletov, mora biti odločitev zanj strokovno utemeljena. Med hospitalizacijo zato klinični zdravniki vedno preverijo objektivne indikacije za ledvično biopsijo in presodijo, ali bi lahko do diagnoze morda prišli na neinvaziven način (npr. molekularnogenetske preiskave, predvsem pri otrocih), kaj bi pridobili z izvidom ledvične biopsije oz. kakšne so možnosti zdravljenja. Bolnik opravi dodatne diagnostične preiskave, ki pomagajo pri tolmačenju histopatoloških sprememb ledvičnega tkiva in pri postavitvi diagnoze ledvična bolezen. Specialist nefrolog najprej preveri, ali poseg lahko opravi varno. Za poseg bolnik oz. skrbnik podpiše pristanek. Na srečo se razmerje

med tveganjem zapletov posega in koristmi pridobljenih informacij, pomembnih za odločanje o zdravljenju in usodi bolnika, pomembno preveša v prid slednjim. Prav zaradi varnosti in zanesljivosti samega postopka so se v zadnjem času kontraindikacije omilile, kar omogoča, da biopsije izvajamo tudi pri bolnikih s solitarno ledvico in pri bolnikih po nefrektomiji (2).

Analizo ledvičnih biopsij v Sloveniji opravljamo na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, kjer vsako leto sprejmemo do 450 biopsij ledvice, od tega približno 50 biopsij otroške ledvice in 130–160 biopsij presajene ledvice. Prevladujejo igelne biopsije nativnih ledvic. Med biopsijami presajenih ledvic je 50–60 predimplantacijskih biopsij in podobno število nadzornih biopsij, v ostalih primerih pa gre za indikacijske biopsije presajene ledvice.

V času pandemije covid-19 se je število ledvičnih biopsij pomembno zmanjšalo, saj smo v letu 2020 prejeli samo 319 biopsijskih vzorcev, v letu 2021 pa 336 biopsijskih vzorcev. Najbolj se je zmanjšalo število nativnih ledvičnih biopsij, za katere bolniki potrebujejo hospitalizacijo, medtem ko se je število biopsij presajenih ledvic zmanjšalo manj izrazito.

Ledvična biopsija poleg postavitve diagnoze ter opredelitve etiologije in patogenetskega mehanizma glomerulne, tubulointersticijske ali žilne ledvične bolezni nudi tudi informacije o aktivnosti, razsežnosti in kroničnosti sprememb ledvičnega parenhima, torej pomembne informacije za kliničnega zdravnika, ki odloča o nadaljnjem zdravljenju (3,4).

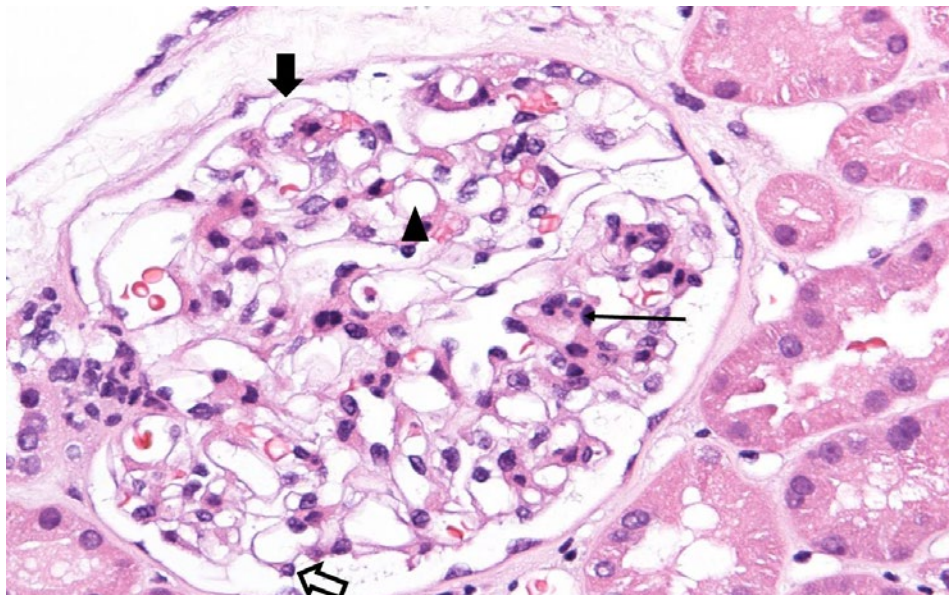
Histopatološki izvid ledvične biopsije mora podati odgovore na naslednja vprašanja:

1. Kaj je diagnoza?
2. Kako aktivne so spremembe?
3. Ali je prisotna akutna tubulna okvara/nekroza?
4. Koliko je intersticijske fibroze/tubulne atrofije?
5. Ali je spremembe smiselno zdraviti oz. ali je za zdravljenje prepozno?

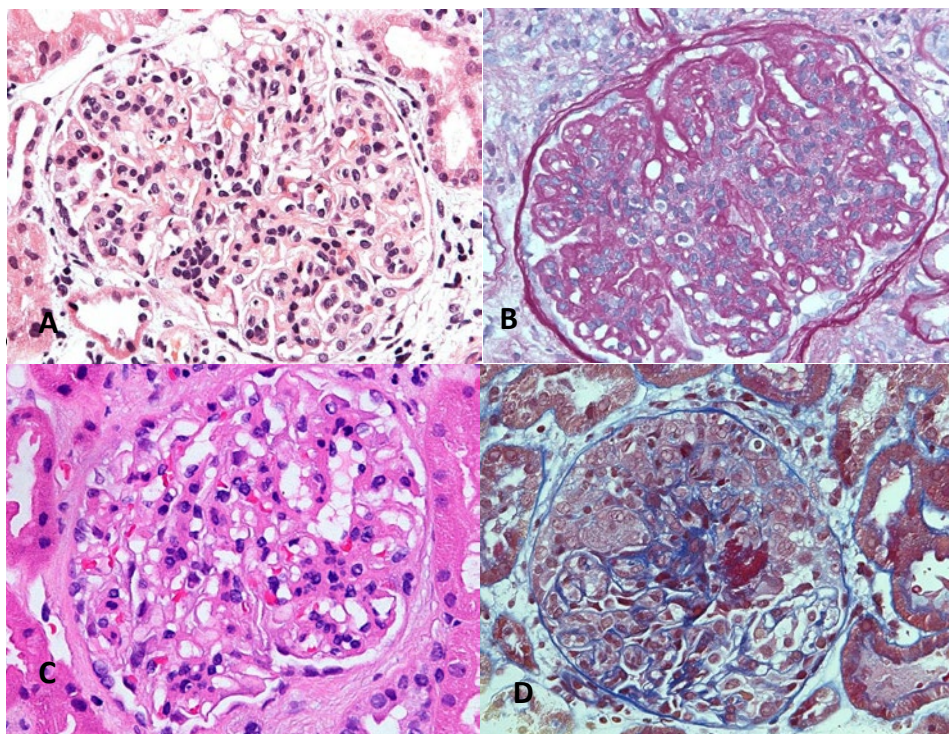
LEDVIČNA BIOPSIJA IN ETIOPATOGENETSKI MEHANIZMI GLOMERULONEFRITISOV

Nedavni napredek v razumevanju etiologije in patogeneze glomerulonefritisov je privedel do kompleksnega pristopa,

ki ne temelji le na vzorcu glomerulne poškodbe, temveč predvsem omogoča bolj natančno prepoznavanje etiologije in patogenetskih mehanizmov glomerulonefritisov (Tabela 1; Slika 1 in Slika 2) (4,5).



Slika 1: Normalen glomerul. V osrednjem delu kapilarnega klobčiča so mezangijske celice in mezangijski matriks (dolga puščica), svetline glomerulnih kapilar so odprte (glava puščice), stena glomerulnih kapilar je tanka in nežna (črna debela puščica), na subepitelni strani pa so vidni posamezni podociti (bela puščica).



Slika 2: Histomorfološki vzorci glomerulne poškodbe. A – endokapilarna hiperceličnost in eksudacija nevtrofilnih granulocitov v svetlinah glomerulnih kapilar; B – membranoproliferativni vzorec; C – mezangijska hiperceličnost (mezangioproliferacijski histomorfološki vzorec); D – zunajkapilarni polmesečast in nekrotizirajoči histomorfološki vzorec. 400-kratna povečava.

Tabela 1: Opredelitev pogostejših histomorfoloških vzorcev glomerulne poškodbe glede na etiološko klasifikacijo glomerulonefritisov in primeri ledvične bolezni (primarne in sekundarne). Navajamo tudi nekatere neimunsko povzročene ledvične bolezni.

Histomorfološki vzorec glomerulne poškodbe	Etiološka klasifikacija glomerulonefritisov	Primeri ledvične bolezni
normalen glomerul	/	• idiopatski nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami • bolezen tanke glomerulne bazalne membrane
zadebeljena stena glomerulnih kapilar brez hiperceličnosti	imunskokompleksni glomerulonefritis	membranska nefropatija
zadebeljena stena glomerulnih kapilar z razširjenim mezangijskim matriksom brez izrazite glomerulne proliferacije	/	diabetična glomeruloskleroza
segmentna glomeruloskleroza/endokapilarna hiperceličnost s penastimi makrofagi in/ali vneticami v svetlinah glomerulnih kapilar	/	• fokalna segmentna glomeruloskleroza • Alportov sindrom • bolezen tanke glomerulne bazalne membrane
nekrotizirajoči in polmesečasti histomorfološki vzorec (fibrinoidna nekroza v glomerulih in prisotnost zunajkapilarnih polmesecev)	• glomerulonefritis v povezavi z ANCA • glomerulonefritis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani	• granulomatoza s poliangiitom • mikroskopski poliangiitis • eozinofilna granulomatoza s poliangiitom • glomerulonefritis ANCA • Goodpasturjev sindrom (vključno s prizadetostjo pljuč)
mezangioproliferativni histomorfološki vzorec (povečano število mezangijskih celic)	• imunskokompleksni glomerulonefritis	• nefropatija IgA • glomerulonefritis v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa
endokapilarna hiperceličnost (povečano število celic v svetlini glomerulnih kapilar, kar povzroči zapiranje svetlin, običajno v kombinaciji z mezangijsko hiperceličnostjo)	• imunskokompleksni glomerulonefritis • glomerulonefritis, posredovan z monoklonskimi imunoglobulini	• glomerulonefritis v povezavi z okužbo • proliferacijski glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti • bolezen odlaganja lahkih in/ali težkih verig
endokapilarna hiperceličnost in eksudacija (povečano število nevtrofilnih granulocitov v svetlini glomerulnih kapilar)	• imunskokompleksni glomerulonefritis • glomerulopatija C3	• glomerulonefritis v povezavi z okužbo • nefropatija IgA • glomerulonefritis v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa • glomerulonefritis C3 • bolezen z gostimi znotrajmembranskimi depoziti (DDD)
membranskoproliferativni ali mezangiokapilarni histomorfološki vzorec (povečano število celic v svetlini glomerulnih kapilar in zadebeljene stene glomerulnih kapilar)	• glomerulopatija C3 • imunskokompleksni glomerulonefritis • glomerulonefritis, posredovan z monoklonskimi imunoglobulini	• glomerulonefritis C3 • bolezen z gostimi znotrajmembranskimi depoziti (DDD) • krioglobulinemični glomerulonefritis tipa II in tipa III • proliferacijski glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti • krioglobulinemični glomerulonefritis tipa I

Legenda: ANCA – antinevtrofilna citoplazemska protitelesa; DDD – bolezen gostih znotrajmembranskih depozitov (angl. dense deposit disease).

V zadnjih dveh desetletjih je prišlo do pomembnega napredka v razumevanju različnih patogenetskih mehanizmov in etiologije glomerulonefritisov, kar je za razliko od predhodnih klasifikacij omogočilo razvrstitev glomerulonefritisov glede na etiologijo bolezni. Etiološka klasifikacija glomerulonefritisov temelji na rezultatih imunofluorescenčnih preiskav v kombinaciji z rezultati svetlobnomikroskopskih in elektronskomikroskopskih preiskav ter razlikuje pet temeljnih skupin glomerulonefritisov. Vključitev v eno od osnovnih petih skupin izključuje možnost uvrstitve v katero koli drugo skupino. Diagnoza imunskokompleksni poliklonski glomerulonefritis torej izključuje monoklonski glomerulonefritis in glomerulopatijo C3 (5,6).

Imunskokompleksni glomerulonefritis

Označujejo ga granularni depoziti poliklonskih imunoglobulinov v glomerulih, ki jih prikažemo z imunofluorescenčno preiskavo. Hkrati z imunoglobulini pogosto dokažemo tudi depozite komplementa. Imunskokompleksno posredovan glomerulonefritis je najbolj heterogena skupina, ki obsega različne bolezenske entitete, za katere so značilni prisotnost imunoglobulinov v imunofluorescenci in elektronsko optično gosti depoziti pri elektronskomikroskopskem diagnosticiranju. Poleg dobro opredeljenih in pogostih glomerulnih bolezni, kot so nefropatija IgA, lupusni nefritis in z okužbo povezan glomerulonefritis, v to skupino uvrščamo tudi redkejša entitete, kot je fibrilarni glomerulonefritis, čeprav monoklonski fibrilarni glomerulonefritis morda ne sodi med imunsko kompleksne glomerulonefritise. Pri vseh so značilno prisotni imunoglobulini v imunofluorescenci, a šele kombinacija vseh preiskav z opredelitvijo tipa in lokalizacije imunoglobulinov omogoča postavitve pravilne diagnoze. Svetlobnomikroskopske preiskave pri imunskokompleksnih glomerulonefritisih lahko pokažejo različne vzorce glomerulne poškodbe, tudi v okviru iste bolezenske entitete. V redkih primerih, ko so prisotni imunski depoziti in kljub korelacijam s kliničnimi podatki etiološka opredelitev ni mogoča, ga označimo kot idiopatski imunskokompleksni glomerulonefritis. Opisani primeri so redki in so pogostejše prisotni v pediatrični populaciji (5,6).

Glomerulonefritis v povezavi z ANCA (protitelesa, usmerjena proti antigenom nevtrofilcev)

V serumu bolnikov z glomerulonefritsom ANCA so značilno prisotna protitelesa proti proteinazi 3 ali mieloperoksidazi. Imunofluorescenčna preiskava ne prikaže depozitov imunoglobulinov in komplementa, zato ga imenujemo imunsko borni glomerulonefritis. V praksi so v glomerulih večkrat prisotne majhne količine depozitov imunoglobulinov in/ali komponente komplementa C3, vendar so običajno prisotne le segmentno in v semikvantitativni oceni ne presegajo ocene 1+, po čemer se razlikujejo od imunsko kompleksnih glomerulonefritsov. Svetlobnomikroskopsko gre za polmesečast glomerulonefritis v različnih stadijih bolezni, kar se kaže s hkratno prisotnostjo aktivnih celičnih in fibroceličnih polmesecev ter kroničnih sprememb, kot so fibrozni polmesec in segmentna skleroza/sinehija v isti biopsiji (5,6). Pri otrocih so imunsko borni glomerulonefritisi zelo redki z letno pojavnostjo 0,5–6 primerov/milijon otrok (7). V obdobju epidemije SARS-CoV-2 so v literaturi opisali posamezne primere otrok z vaskulitisom ANCA, pri katerih so bila prisotna protitelesa proti SARS-CoV-2 ali so preboleli covid-19 (8–10).

Glomerulonefritis, povzročen s protitelesi proti glomerulni bazalni membrani (GBM)

V serumu bolnikov so značilno prisotna protitelesa proti GBM. Z IF ugotovimo difuzno linearno pozitivnost v GBM in bazalni membrani distalnih tubulov. Svetlobnomikroskopsko gre za agresiven nekrotizirajoči in polmesečast glomerulonefritis s polmeseci enake starosti. Če biopsijo opravimo kmalu po odkritju bolezni, praktično vsi glomeruli kažejo velike celične polmesece z rupturo kapsulne bazalne membrane (5,6). Pri otrocih do 18. leta starosti je izjemno redek (11).

Glomerulonefritis, posredovan z monoklonskimi imunoglobulini

Imunofluorescenčna preiskava je ključna za diagnozo, saj prikaže monoklonske depozite z restrikcijo lahkih in/ali težkih verig. Skupina vključuje proliferativni glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti, imunotaktoidni GN, krioglobulinemični glomerulonefritis tipa I in bolezen odlaganja lahkih in/ali težkih verig. Čeprav je pri glomerulonefritsu z monoklonskimi imunskimi depoziti najpogostejše prisoten membranoproliferativni vzorec, so lahko prisotni tudi drugi vzorci, vključno z mezangioproliferativnim, endokapilarnim proliferativnim, polmesečastim in sklerozirajočim vzorcem. Skupina se pojavlja skoraj izključno pri odraslih (5,6).

Glomerulopatija C3

Glomerulopatijo C3 označuje prisotnost dominantnih depozitov C3 v glomerulih ob minimalnih depozitih imunoglobulinov, ki morajo biti po veljavni klasifikaciji vsaj dva razreda manj intenzivni kot depoziti C3. Glomerulopatija C3 je povezana z motnjami v uravnavanju alternativne poti komplementa. Glede na elektronskomikroskopsko analizo jo delimo na glomerulonefritis C3 in bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti (*angl.* dense deposit disease, DDD) ter nekatere oblike genetskih glomerulonefritsov z motnjo v uravnavanju alternativne poti komplementa (npr. nefropatija C5). Glomerulopatija C3 se lahko kaže z zelo različnim vzorcem glomerulne poškodbe, ki variira od mezangioproliferacijskega, endokapilarnega, proliferacijskega in eksudacijskega, membranoproliferacijskega, polmesečastega in nekrotizirajočega do sklerozirajočega glomerulonefritisa. Na vzorec glomerulne poškodbe pomembno vpliva podatek, kdaj je bila bolezen odkrita oz. kdaj v poteku bolezni je bila opravljena ledvična biopsija. Glomerulonefritis C3 in bolezen z gostimi intramembranskimi depoziti lahko razlikujemo le z elektronskomikroskopsko preiskavo ledvičnega tkiva. Glomerulopatija C3 je redka bolezen, a je pogostejše prisotna pri otrocih in mladostnikih kot pri odraslih (5,6).

Vzorci glomerulne poškodbe posredujejo pomembne informacije o aktivnosti, intenzivnosti in kroničnosti ledvične bolezni. Polmesečast glomerulonefritis in fibrinoidna nekroza kažeta na hud akutni glomerulonefritis, ki ga moramo nemudoma in intenzivno zdraviti. Če ledvično biopsijo opravimo zgodaj v poteku bolezni, bo prišlo do resolucije glomerulnih sprememb brez kroničnih sprememb, kot so segmentna skleroza, adhezija in fibrozni polmesec. Tudi difuzni proliferacijski in eksudacijski vzorec kažeta na aktivni glomerulonefritis, medtem ko mezangijska proliferacija odraža blage aktivne spremembe, membranoproliferacijski vzorec pa kaže na prisotnost kroničnih sprememb. Sklerozirajoče spremembe (segmentna in globalna glomeruloskleroza, sinehija, fibrozni polmesec) so nepopravljive in prisotne pri kroničnem glomerulonefritisu. Pogosto se pri glomerulonefritisu aktivne in kronične lezije prepletajo. Z identifikacijo vzorca glomerulne poškodbe želimo predvsem oceniti aktivnost oz. kroničnost ledvične bolezni, kar vpliva na izid zdravljenja in napoved ledvične bolezni (4,5,6).

VLOGA MOLEKULARNOGENETSKIH PREISKAV PRI DIAGNOSTICIRANJU DEDNIH LEDVIČNIH BOLEZNI

Napredek v genomske medicini je vplival na diagnosticiranje in zdravljenje številnih ledvičnih bolezni, pri katerih je bila prej glavna diagnostična metoda ledvična biopsija. Med njimi so avtosomno dominantna tubulointersticijska bolezen ledvic (ADTKD), ciliopatije, fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS), Alportov sindrom in nefropatija tanke bazalne membrane (*angl.* thin basement membrane nephropathy, TBMN). Po novjših priporočilih za diagnosticiranje naštetih bolezni kot prvi korak priporočajo genetsko testiranje, ki mu lahko sledi ledvična biopsija. Ledvična biopsija je indicirana vedno, ko moramo za nadaljnjo obravnavo in zdravljenje oceniti aktivnost oz. kroničnost sprememb ledvičnega tkiva. V preteklosti so bile genetske preiskave težko dostopne zaradi dolgotrajnosti postopkov in slabše občutljivosti preiskav ter nenazadnje tudi stroškov, ki so bili povezani z genetskimi preiskavami. V zadnjem času so te preiskave precej bolj dostopne, hitre, natančne in tudi cenovno bolj ugodne ter pomembno prispevajo k obravnavi bolnikov z dednimi boleznimi ledvic (12,13).

Avtosomno dominantna tubulointersticijska ledvična bolezen

Avtosomno dominantna tubulointersticijska ledvična bolezen (ADTKD) vključuje več entitet, katerih skupni imenoalec je poškodba ledvičnih tubulov, kar povzroči okvaro ledvičnega delovanja. Zanje je značilen avtosomno dominanten vzorec dedovanja. Te bolezni so za zdravnike poseben diagnostični izziv, saj ni značilnih kliničnih niti histopatoloških sprememb, zato pri ledvični biopsiji vidimo le nespecifične spremembe, kot so intersticijska fibroza in tubulna atrofija, mikrociste in lamelacija tubulne bazalne membrane ob praviloma ohranjenih glomerulih in žilah. Možnost ADTKD zato navedemo v diferencialni diagnozi ob drugih tubulointersticijskih boleznih. V primerih diferencialne diagnoze ADTKD sta molekularnogenetsko testiranje in rezultat genske analize ključna za postavitev diagnoze in odločilna za potencialno zdravljenje (13).

Ciliopatije

Ciliopatije so skupina genetskih bolezni, ki so posledica mutacij v genih z zapisom za beljakovine v cilijah. Rezultat je nenormalna funkcija in/ali struktura cilij. Ciliopatije so posledica okvare na primarni ciliji ter vodijo v bolezen ledvic in ostalih organov. To so avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, avtosomno recesivna policistična bolezen

ledvic ter nefronoftiza in drugi sindromi, povezani s prizadetostjo ledvic (14). Ciliopatije lahko diagnosticiramo z elektronskomikroskopsko preiskavo, pri kateri z elektronskim mikroskopom pregledamo posebej obdelan bris ali izseček nosne sluznice, kar izvajamo na Inštitutu za patologijo. Za natančno opredelitev posamezne bolezni in potrditev diagnoze je ključna molekularnogenetska preiskava (13).

Fokalna segmentna glomeruloskleroza

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je entiteta, ki se klinično pogosto kaže z nefrotskim sindromom in jo glede na prizadetost nožic podocitov lahko razdelimo na primarno in sekundarno, etiološko pa ločimo primarne, sekundarne ter družinske (genetske) oblike FSGS. Za FSGS so zgodaj v poteku bolezni značilni pomnožitev mezangijskega matriksa, penaste celice in adhezije med glomerulnim klobčičem in Bowmanovo kapsulo, v kasnejših stopnjah pa predvsem skleroza s pomnožitvijo mezangijskega matriksa, kar je podobno pri vseh entitetah ne glede na vzrok bolezni. Iz histomorfološkega vzorca glomerulne poškodbe ne moremo sklepati na etiologijo bolezni, trenutno pa tudi ni nobenega biomarkerja, ki bi v rutinskih preiskavah lahko razlikoval med oblikami FSGS. Pri dednih oblikah FSGS je zlitje nožic podocitov lahko različno izraženo. Pogosto vidimo le segmentno prizadetost nožic podocitov, zato je molekularna diagnoza verjetno ključna za razumevanje patogeneze in zdravljenja (13).

Alportov sindrom in bolezen tanke glomerulne bazalne membrane

Alportov sindrom je redka dedna bolezen, ki prizadene ledvice, lahko pa tudi notranje uho in oči. Med tremi opisanimi oblikami Alportovega sindroma je najbolj pogost na kromosom X vezan Alportov sindrom, ki bistveno bolj prizadene moške kot ženske. Pri avtosomno recesivni obliki Alportovega sindroma, ki se pojavlja pri 15 % bolnikov, je izraženost bolezni pri moških in pri ženskah podobna.

Redka oblika bolezni je avtosomno dominantni Alportov sindrom, ki prizadene 5 % bolnikov. Bolniki z avtosomno dominantnim Alportovim sindromom imajo podobno klinično sliko kot bolniki z Alportovim sindromom, vezanim na kromosom X, a se končna ledvična odpoved pojavi razmeroma pozno, spremembe na očeh pa so zelo redke in tudi razlik v izraženosti resnosti bolezni med spoloma ni. Vzrok avtosomno dominantnega Alportovega sindroma je patogena različica (mutacija) v enem genu, bodisi v genu COL4A3 ali genu COL4A4 (15). Genetske preiskave

so podobne spremembe odkrile tudi pri približno 40 % bolnikov z boleznijo tanke glomerulne bazalne membrane, za katero je večinoma značilen blag potek ledvične bolezni brez bolezni ušes in oči, medtem ko se avtosomno dominantni Alportov sindrom kaže z napredujočo kronično ledvično boleznijo predvsem po 40. letu (13). Še vedno ni jasno, kdaj se patogeni različici gena *COL4A3* in gena *COL4A4* izrazita kot avtosomno dominantni Alportov sindrom in kdaj kot TBMN. Novejše raziskave kažejo, da Alportov sindrom in TBMN predstavljata spekter bolezni. Patogene različice v genih *COL4A3*, *COL4A4* in celo v *COL4A5* se histomorfološko kažejo kot FSGS pri odraslih in otrocih ter so med najpogostejšimi vzroki dedne FSGS pri otrocih (16), kar lahko potrdimo samo z molekularnogenetskimi preiskavami.

Pri bolnikih z Alportovim sindromom je ključna kompleksna obravnava, ki poleg ledvične biopsije vključuje tudi molekularnogenetske preiskave, saj je za napoved bolezni pomembna identifikacija mutacije. Nekateri priporočajo, da predvsem pri otrocih pri diagnosticiranju Alportovega sindroma kot prvi korak opravimo molekularnogenetske preiskave, ki jim po potrebi lahko sledi ledvična biopsija (13).

ZAKLJUČEK

Kljub nekaterim novostim v diagnostičnih postopkih je ledvična biopsija še vedno zlati standard pri diagnosticiranju ledvične bolezni ter tudi pri oceni aktivnosti in kroničnosti sprememb. Pri nekaterih boleznih, kot so dedne ledvične bolezni, pri katerih na podlagi histopatoloških sprememb ne moremo zanesljivo razlikovati med posameznimi entitetami, ledvično biopsijo nadomeščajo ali jo dopolnjujejo nove metode, na primer molekularnogenetske preiskave. Pri dednih ledvičnih boleznih je glede na novejša smernice genetsko testiranje nadomestilo ledvično biopsijo kot prvi diagnostični korak. Ledvična biopsija je indicirana, če genetsko testiranje ni na voljo, če klinična slika ni v skladu z rezultati genetske analize ali če genetska različica povzroči različne histološke spremembe in je izvid ledvične biopsije pomemben za oceno aktivnosti in kroničnosti sprememb. Ledvična biopsija ima pomembno vlogo pri oceni patogenosti genetske različice. Ledvična biopsija je pomembna, saj lahko pokaže nepričakovane spremembe pri tistih bolnikih, ki imajo več bolezni hkrati.

LITERATURA

1. Murray SL, Dorman A, Benson KA, Connaughton DM, Stapleton CP, Fennelly NK, et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. *Am J Nephrol*. 2020; 51:43–53.
2. Srivastava A, Palsson R, Kaze AD, Chen ME, Palacios P, Sabbisetti V, et al. The prognostic value of histopathologic lesions in native kidney biopsy specimens: results from the Boston Kidney Biopsy Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 2213–24.
3. Colvin RB. Introduction to renal pathology. In: Colvin RB, Chang A, eds. *Diagnostic pathology. Kidney disease*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 4–23.
4. Chang A, Gibson IW, Cohen AH, Weening JJ, Jennette JC, Fogo AB; Renal Pathology Society. A position paper on standardizing the nonneoplastic kidney biopsy report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 1365–8.
5. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet*. 2022; 399: 1646–63.
6. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 1278–87.
7. Jariwala M, Laxer RM. Childhood GPA, EGPA, and MPA. *Clin Immunol*. 2020; 211: 108325.
8. Powell WT, Campbell JA, Ross F, Peña Jiménez P, Rudzinski ER, Dickerson JA. Acute ANCA vasculitis and asymptomatic COVID-19. *Pediatrics* 2021; 147: e2020033092.
9. Wintler T, Zhrebtsov M, Carmack S, Muntean R, Hill SJ. Acute PR3-ANCA vasculitis in an asymptomatic COVID-19 teenager. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2021; 75: 102103.
10. Fireizen Y, Shahriary C, Imperial ME, Randhawa I, Nianiaris N, Ovunc B. Pediatric P-ANCA vasculitis following COVID-19. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56: 3422–4.
11. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int*. 2017; 92: 693–702.
12. Murray SL, Dorman A, Benson KA, Connaughton DM, Stapleton CP, Fennelly NK, et al. Utility of genomic testing after renal biopsy. *Am J Nephrol*. 2020; 51: 43–53.
13. Murray SL, Fennelly NK, Doyle B, Lynch SA, Conlon PJ. Integration of genetic and histopathology data in interpretation of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 1113–32.
14. Rus R. Ciliopatije. *Slov Pediatr*. 2015; 22: 249–65.
15. Meglič A. Alportov sindrom. *Slov Pediatr*. 2015; 22: 192–203.
16. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 96.

Avtor za dopisovanje:

Doc. dr. Nika Kojc, dr. med.

Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani

Inštitut za patologijo

Korytkova 2, 1000 Ljubljana

e-mail: nika.kojc@mf.uni-lj.si

LEDVIČNO ZDRAVJE IN PREVENTIVA KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH

RENAL HEALTH AND PREVENTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Ledvično zdravje in preprečevanje kronične ledvične bolezni sta pomembna vidika preventivno naravnane pediatrične nefrologije, zato se moramo z vsemi razpoložljivimi sredstvi usmeriti v njuno ohranjanje oz. preprečevanje. Temu so namenjeni ukrepi primordialne in primarne preventive, ob že nastalih spremembah pa tudi sekundarne in terciarne preventive s ciljem optimalne povrnitve normalnega stanja oz. ohranjanja zdravja ledvic. Pomembni vzroki kronične ledvične bolezni pri otrocih so prirojene in dedne ledvične bolezni. Ker na njihov nastanek trenutno ne znamo vplivati, se moramo usmeriti na preprečevanje zunanjih dejavnikov, ki pospešujejo obstoječe spremembe ledvic. Med njimi ne smemo pozabiti na dejavnike, ki lahko povzročijo akutno ledvično poškodbo. Usmeriti se moramo tudi na bolezni, ki so glavni vzrok kronične ledvične bolezni pri odraslih, tj. sladkorno bolezen in arterijsko hipertenzijo, ki ju tudi pri otrocih zaradi vse večje razširjenosti debelosti vse pogostejše diagnosticiramo, in na srčno-žilne dejavnike tveganja, ki vplivajo tudi na ledvično zdravje. Pomembna je zlasti usmeritev na dejavnike razvojnega programiranja – gre za preprečevanje tistih stanj, ki v času razvoja ploda in najzgodnejšega otroštva lahko vplivajo na razvoj organov in na delovanje človeškega organizma kasneje v življenju.

V prispevku na kratko predstavljamo pomen ledvičnega zdravja otrok ter pristop k njihovi obravnavi, zdravljenju, preprečevanju in spremljanju.

Ključne besede: ledvično zdravje, preprečevanje bolezni, razvojno programiranje, kronična ledvična bolezen, otrok.

ABSTRACT

Renal health and the prevention of chronic kidney disease are important aspects of preventive paediatric nephrology. Using all available resources, their preservation and prevention, respectively, are targeted. Primordial and primary preventive measures must be utilised, and if changes are already present, secondary and tertiary prevention as well, with the aim of restoring normal kidney health as much as is optimally possible or maintaining their health. Among the important causes of chronic kidney disease in children are congenital and hereditary kidney diseases, where aetiological treatment is currently not possible; therefore, it is necessary to focus on the prevention of external factors that can accelerate already existing kidney changes. These include all the factors that can cause acute kidney damage. Attention must also be given to diseases that are the main cause of chronic kidney disease in adults – diabetes and arterial hypertension, which are increasingly being diagnosed in children due to the rise in obesity, and cardiovascular risk factors that can also affect kidney health. Focusing on the factors of development programming is especially important; this is a concept of preventing those conditions which, when acting during foetal development and very early in childhood, can affect the development of organs and the functioning of the human organism later in life.

In this article, the importance of children's kidney health and the approach to their diagnostics, treatment, prevention and monitoring, are briefly presented.

Key words: renal health, disease prevention, developmental programming, chronic kidney disease, child.

UVOD

Optimalno ledvično zdravje otrok in njegovo ohranjanje sta osnovna pogoja za ledvično zdravje v odraslosti (1,2). Nanj vplivajo tako genetski dejavniki kot tudi dejavniki okolja. Na prve ne moremo vplivati, slednje pa lahko preprečimo, z zgodnjim ukrepanjem ob njihovem spremljanju tudi njihove začetne ledvične posledice. Najboljši pristop so ukrepi primordiale in primarne preventive, ob že prisotnih spremembah ledvic pa se poslužujemo ukrepov sekundarne in terciarne preventive (3).

Po projekcijah naj bi bila kronična ledvična bolezen (KLB) do leta 2040 peti vodilni vzrok smrti v svetu, njeno zdravljenje pa je za zdravstvene sisteme že sedaj veliko ekonomsko breme – za njo trpi približno 10–15 % splošne populacije (4,5). Preprečevanje bolezni ledvic, ki je usmerjeno predvsem v vzdrževanje optimalnega ledvičnega zdravja, je tudi dokazano stroškovno učinkovito (4). Poleg individualnega pristopa je pomemben večsektorski celostni pristop tako na globalni ravni kot tudi nacionalni ravni, ki vključuje tudi dobro opredeljene cilje trajnostnega razvoja, kot sta dostop do čiste vode in do ustrezne izobrazbe (4).

Čeprav je KLB pri otrocih bistveno manj pogosta kot pri odraslih, jo tudi pri njih – zlasti zaradi epidemije debelosti in z njo povezanih bolezni – ugotavljamo vse bolj pogosto (1,6). Etiološko je nadvse raznolika in v zgodnjih fazah velikokrat povsem brez simptomov, zato jo pogosto diagnosticiramo relativno pozno. Poleg sistemskih ukrepov preprečevanja na ravni populacije, ki so intervencijsko in izobraževalno naravnani, se poslužujemo individualnega pristopa, ki je

usmerjen na posameznike z visokim tveganjem. Mednje sodijo otroci s srčno-žilnimi dejavniki tveganja, otroci po preboleli akutni ledvični insuficienci, otroci s subklinično obliko bolezni, otroci, izpostavljeni nefrotoksičnim dejavnikom okolja, in klinično bolni otroci. V zadnjih letih kot pomemben vidik preprečevanja poudarjamo usmeritev na dejavnike razvojnega programiranja, ki temelji na paradigmi razvojnega izvora bolezni in zdravja (*angl.* Developmental Origins of Health and Disease) (7). Otrokom z dejavnikom tveganja, subklinično boleznijo ali klinično izraženo boleznijo moramo zagotoviti takojšnje zdravljenje in preventivno delovanje, da bi ohranili ledvično zdravje oz. ga v čim večji meri povrnili.

V prispevku na kratko predstavljamo različne vidike in pomen preventivne dejavnosti pri zagotavljanju optimalnega ledvičnega zdravja otrok ter njihovo obravnavo, zdravljenje in spremljanje.

POMEN PREVENTIVNE DEJAVNOSTI ZA OHRANJANJE LEDVIČNEGA ZDRAVJA OTROK

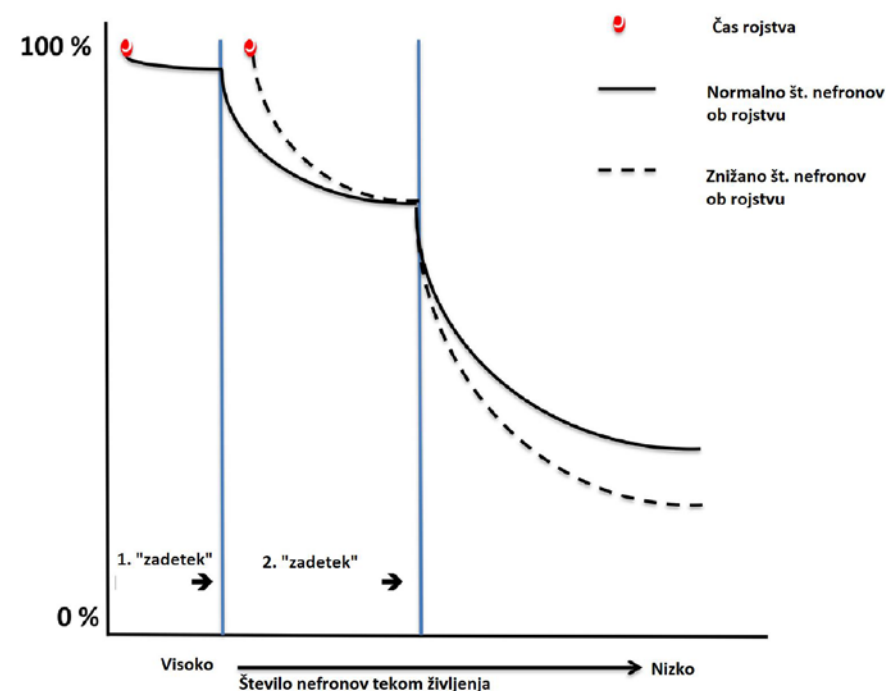
Preventivna dejavnost v otroštvu je nedvomno eden osnovnih gradnikov zdravja kasneje v življenju, tudi na področju zdravja ledvic. Dejavniki, ki vplivajo na ledvično zdravje otrok in jih moramo s široko zastavljenimi ukrepi na vseh ravneh delovanja vključiti v program normalizacije ali vsaj optimizacije, prikazujemo na Sliki 1 (4). Pri tem so pomembni tako ukrepi na ravni posameznika s skrbjo za lastno zdravje in ukrepi zdravega življenjskega sloga kot tudi ukrepi na nacionalni in globalni ravni (3,4).



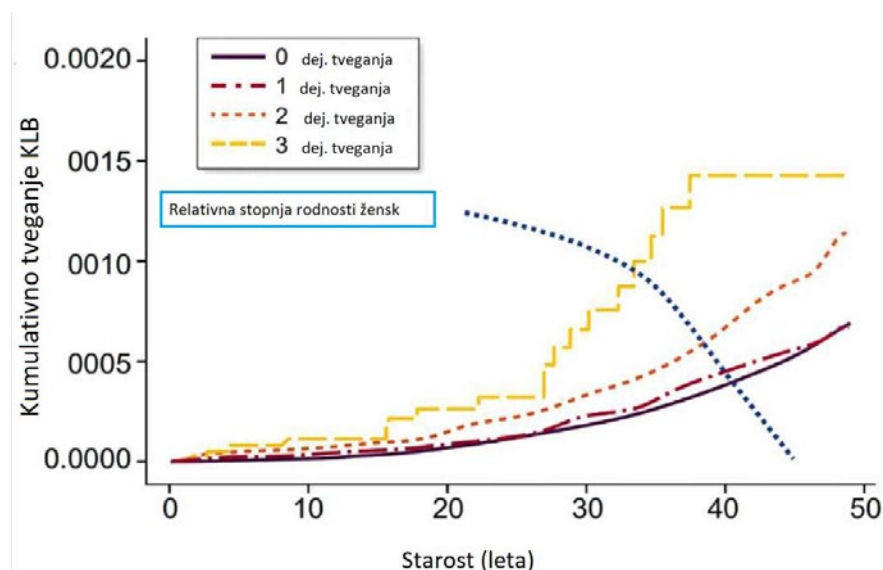
Slika 1: Dejavniki, ki vplivajo na ledvično zdravje pri otrocih (4).

Tveganje za ledvično bolezen se med posamezniki zelo razlikuje in je delno povezano z genetskimi in okoljskimi dejavniki, verjetno pa tudi modulirano z razvojnim programiranjem števila nefronov in delovanja ledvic v fetalnem življenju (8). Število funkcionalnih nefronov posameznika je rezultat kompleksnega procesa nefrogeneze, na katerega vplivajo genetski in okoljski dejavniki, ki delujejo od časa pred oploditvijo do približno 36. tedna nosečnosti (2). Skupno število nefronov pri ljudeh je v povprečju 1 milijon na ledvico, vendar lahko variira tudi do 10-krat (7). Razmerje med številom nefronov

ob rojstvu in ledvično funkcijo z vplivom razvojnih ali eksogenih dejavnikov, t. i. "zadetek", je prikazano na Sliki 2. Konceptualno se stopnja glomerulne filtracije pri vsakem posamezniku začne pri 100 % in se skozi življenje postopno zmanjšuje. Ledvica z manj nefroni je lahko zaradi nenormalnega razvojnega programiranja (npr. izpostavljenost ploda prvemu dejavniku v maternici) manj sposobna nadomestiti nadaljnjo izgubo nefronov, kar povzroči hitrejšo izgubo glomerulne filtracije po vsakem nadaljnjem »zadetku« in zgodnejši razvoj KLB (7). Tveganje nastanka KLB v povezavi s številom perinatalnih dejavnikov tveganja prikazujemo na Sliki 3 (8).



Slika 2: Odnos med številom nefronov ob rojstvu in ledvično funkcijo ter vpliv negativnih dejavnikov okolja (7).



Slika 3: Tveganje nastanka kronične ledvične bolezni (KLB) glede na število perinatalnih dejavnikov tveganja (8).

Eden pomembnih dejavnikov tveganja za vpliv na ledvično zdravje otrok je nedonošenost (4,7). Nedonošenčki imajo ob rojstvu sorazmerno z nosečnostno starostjo zmanjšano število nefronov ter so izpostavljeni večjemu tveganju neonatalne akutne ledvične poškodbe ter višji krvni tlak, proteinurijo in KLB pozneje v življenju (9–14). Dejavniki tveganja za nedonošenost so številni in vključujejo zdravje matere ter socialne in okoljske dejavnike (9). Hitra rast nedonošenčkov, zlasti če ima za posledico debelost, je dodaten dejavnik tveganja (15,16). Prezgodnji porod ni dejavnik tveganja samo pri novorojenčkih, saj imajo matere, ki prezgodaj rodijo, večje tveganje kasnejših prezgodnjih porodov pa tudi hipertenzije, srčno-žilnih bolezni in bolezni ledvic pozneje v življenju (17). Pri prezgodaj rojeni novorojenki je prematurnost dejavnik tveganja, da bo prezgodaj rodila tudi sama ter da bo imela nosečnostno hipertenzijo in nosečnostno sladkorno bolezen, kar lahko vpliva na razvoj plodovih ledvic in tveganje za hipertenzijo ter ledvično bolezen pri potomcih (18). Ali se tveganja prenašajo z neposrednim fenotipskim programiranjem pri materi ali preko epigenetskih mehanizmov, še ni popolnoma jasno (19). Cikel medgeneracijskega programiranja torej ohranja tveganja in posledice prezgodnjega rojstva. Prekinitev cikla je možna z optimiziranjem materine prehrane in njenega zdravja ter s skrbnim predporodnim zdravstvenim

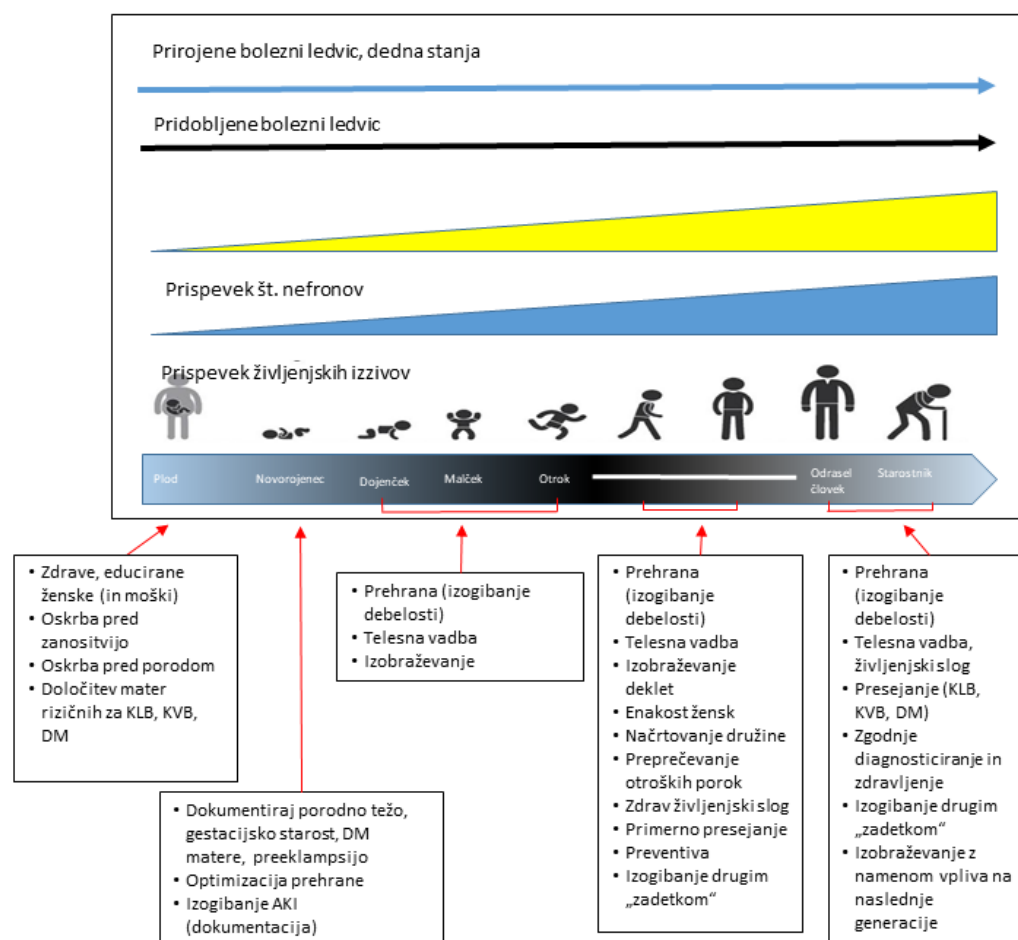
varstvom, s čimer lahko zmanjšamo globalno breme ledvične bolezni v naslednjih generacijah (9).

Preprečevanje nedonošenosti zahteva večstranski pristop v smeri izboljšanja zdravja mater pred nosečnostjo in v nosečnosti, vključno z izboljšanim dostopom do izobraževanja žensk, izboljšanjem njihovega socialno-ekonomskega statusa, optimizacijo njihove telesne mase in prehrane ter dostopom do ustreznega predporodnega zdravstvenega varstva. Za več ukrepov, vključno z dodatki kalcija in cinka nosečnicam, zdravljenjem genitalnih okužb, opustitvijo kajenja in uporabo antiagregacijskih zdravil med nosečnostjo, so ugotovili, da zmanjšajo tveganje prezgodnjega poroda (20–22). Zgodnje spremljanje rasti in prehrane kot tudi svetovanje glede preprečevanja debelosti in vzdrževanja zdravega življenjskega sloga so pomembne strategije pri otrocih po prezgodnjem porodu in so usmerjene v vzdrževanje ledvičnega zdravja (23).

Zanimivo področje raziskav v zadnjih letih sta tudi vpliv črevesne mikrobiote na KLB in na črevesno mikrobioto usmerjeno zdravljenje v smeri preprečevanja KLB in njenih zapletov (24).

Na področju dednih ledvičnih bolezni, kot so dedne tubulopatije, moramo izpostaviti genetsko svetovanje, ki je pomembna preventivna metoda, s katero ugotavljamo tveganje za naslednje nosečnosti in je v pomoč pri odločanju o prenatalnem ali predimplantacijskem testiranju, da bi izkoreninili nekatere oblike napredujoče KLB. Pri boleznih, vezanih na kromosom X, identificiramo ženske prenašalke, kar vpliva na odločitev o reprodukciji in na obravnavo v neonatalnem obdobju (npr. nefrogeni diabetes insipidus, Dentova bolezen) (25,26).

V sklopu dednih ledvičnih bolezni moramo s preventivnega oz. terapevtskega vidika omeniti tudi področje epigenetike in raziskovanje epigenetskih sprememb pri nastanku ledvičnih bolezni (zaradi njihove potencialne reverzibilne narave), saj bi lahko služile kot terapevtske tarče pri preprečevanju ledvičnega brazgotinjenja in KLB (27). Tako so na področju najpogostejšega monogeneskega vzroka razvojne ledvične bolezni, mutacij gena hepatocitnega jedrnega faktorja 1B (HNF1B), ki se nahaja na kromosomu 17q12 in katerega vzrok so HNF1B intragenske mutacije ali delecije velikosti 1,3 Mb, raziskovali metilacijski



Slika 4: Vseživljenjski pristop pri preprečevanju kronične ledvične bolezni v smeri ublažitve razvojnega programiranja in njegovih posledic.

Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen; KVB – srčno-žilne bolezni; DM – sladkorna bolezen; AKI – akutna ledvična insuficienca (7).

profil DNK obeh genotipov in kontrolnih preiskovancev, preko katerega bi lahko določeni genetski in/ali okoljski modifikatorji vplivali na izražanje fenotipa (28).

Preventivna dejavnost je potrebna v vseh življenjskih obdobjih. Osnovne aktivnosti prikazujemo na Sliki 4 (7). Preventivno dejavnost izvajamo na različnih ravneh, tudi pri preprečevanju KLB (3). Z njo moramo začeti na ravni države z vzpostavitvijo večsektorskih politik, ki podpirajo cilje trajnostnega razvoja ter zagotavljajo varno in zdravo okolje (29). Pediatri moramo iskati tvegane posameznike, identificirati bolnike, preprečevati nadaljnjo ledvično poškodbo in omiliti posledice KLB z zgodnjo uvedbo zdravljenja in spremljanja napredovanja bolezni.

Primordialno preprečevanje KLB lahko dosežemo z izvajanjem ukrepov za zagotavljanje zdravega razvoja ploda in ledvic. Pomembne so strategije javnega zdravja, usmerjene v preprečevanje sladkorne bolezni, hipertenzije in debelosti, ki so dejavniki tveganja KLB. Ti pristopi so stroškovno učinkoviti in zmanjšujejo celotno breme nenalezljivih kroničnih bolezni. Strategije za preprečevanje netradicionalnih dejavnikov tveganja KLB, vključno z izpostavljenostjo nefrotoksinom, ledvičnimi kamni, okužbami, izpostavljenostjo okolja in akutno ledvično poškodbo, moramo prilagoditi lokalnim potrebam in epidemiologiji (29–31).

Zgodnje diagnosticiranje in zdravljenje dejavnikov tveganja KLB, kot so sladkorna bolezen, debelost, dislipidemija in hipertenzija, sta ključnega pomena za primarno preprečevanje KLB. KLB se pogosteje pojavlja in tudi hitreje napreduje v manjšinskih in socialno-ekonomsko šibkih populacijah, zato posebno pozornost namenimo omenjenim skupinam (29). S primarno preventivo želimo odpraviti ali zmanjšati izpostavljenost vsem dejavnikom, ki povzročajo ledvično bolezen (32). Pomembno je tudi preprečevanje dednih ledvičnih bolezni z ustreznim genetskim svetovanjem (33).

Učinkovito sekundarno preprečevanje KLB temelji na zgodnjem odkrivanju in zdravljenju KLB z uporabo uveljavljenih in nastajajočih strategij. V državah z visokimi dohodki moramo prepoznati ovire pri dostopu do učinkovitih načinov zdravljenja KLB in razviti strategije javnega zdravja za premagovanje teh ovir, vključno z usposabljanjem in podporo na ravni primarne oskrbe posameznikov s tveganjem za KLB, in pri implementaciji priporočil v klinično prakso (29). Sekundarno preventivo, ki obsega preprečevanje napredovanja okvare ledvic od stopnje 1 do stopnje 5, izvajamo z ustreznimi ukrepi, odvisno od stopnje KLB (32).

Terciarnе preventivne strategije so osredotočene na zmanjšanje ali odložitev dolgoročnih zapletov, odstopanj ali invalidnosti pri ugotovljeni bolezni, ki dolgoročno zahteva nadomestno ledvično zdravljenje (32,33).

OBRAVNAVA, ZDRAVLJENJE IN SPREMLJANJE PEDIATRIČNEGA BOLNIKA S TVEGANJEM ZA KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZEN

Ena od možnih preventivnih dejavnosti je iskanje ogroženih posameznikov za KLB. Mednje sodijo dovzetni oz. občutljivi otroci, otroci, ki so bili izpostavljeni ledvičnim dejavnikom tveganja, in subklinično bolni otroci (34–38). Tvegane posameznike iščemo s presejanjem populacije (t. i. screening) ali z iskanjem tveganih posameznikov (t. i. case finding) (3). Iskanje oz. diagnosticiranje lahko poteka tudi naključno ob izvajanju drugega diagnosticiranja (39). Pomembna dejavnost v smeri preprečevanja so tudi preventivni pregledi otrok, ki obsegajo natančno družinsko anamnezo in predpisano diagnosticiranje, ki bi ga lahko za namene preprečevanja KLB ob tem le dogradili, kot smo predlagali za srčno-žilno preventivo, ki ima svoje mesto tudi pri preprečevanju KLB (3,40,41).

V Sloveniji na sistematskih pregledih v sklopu populacijskega presejanja izvajamo presejalno testiranje nativnega seča (šestmesečni dojenčki za presejanje na potencialne prirojene napake sečil in šolarji za presejanje na proteinurijo/hematurijo oz. glomerulopatije) (42,43). Pomembno je spremljanje antropometričnih parametrov, merjenje krvnega tlaka od tretjega leta starosti naprej, določanje ravni lipidnih frakcij pri petletnikih ter diagnosticiranje čezmerne telesne mase, hipertenzije in hiperlipidemije (42,43). Presejalne programe uspešno izvajajo tudi v drugih državah, kot so Japonska, Koreja in Tajvan, v nekaterih državah v Evropi in Severni Ameriki pa se pojavljajo vprašanja o njihovi smiselnosti, zlasti v luči stroškovne upravičenosti, kar smo izpostavili tudi v Sloveniji (44). Glede presejanja ledvične funkcije se poleg stroškovne upravičenosti pojavljajo tudi pomisleki glede metodologije različnih laboratorijev (44).

Dejavnike tveganja KLB pri otrocih lahko razvrstimo v pet kategorij: genetski dejavniki (npr. monogenske bolezni ali rizični aleli), perinatalni dejavniki (npr. nizka porodna teža in nedonošenost), otroške bolezni ledvic (npr. prirojene anomalije, bolezni glomerulov in ledvične cistične bolezni), pojav kroničnih bolezni v otroštvu (npr. rak, sladkorna bolezen, hipertenzija, dislipidemija in debelost) in različni dejavniki življenjskega sloga (npr. telesna dejavnost, prehrana in dejavniki, povezani s socialno-ekonomskim

statusom) (41). Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da vseživljenjsko tveganje za KLB lahko pripišemo številnim dejavnikom, ki se pojavijo že v otroštvu. Rezultati o učinkih telesne dejavnosti, prehrane in dislipidemije v otroštvu na kasnejše delovanje ledvic si nasprotujejo. Po drugi strani pa obstajajo tudi nedvomni dokazi, ki podpirajo nadaljnje spremljanje skupin z visokim tveganjem in periodično iskanje začetnih ledvičnih sprememb (34,41).

Poleg natančne anamneze, kliničnega pregleda, preiskav za opredelitev KLB in dejavnikov tveganja bolniki potrebujejo preiskave za opredelitev osnovne ledvične bolezni (41).

Zgodnje diagnosticiranje KLB pri otrocih omogoča uvedbo renoprotektivnega zdravljenja, delovanje na spremenljive dejavnike tveganja in uvedbo zdravljenja v smeri preprečevanja zapletov (45). Pomembno je, da ukrepamo takoj, saj so začetne ledvične spremembe do določene mere dokazano povratne, kasneje pa ledvična bolezen ne glede na zdravljenje osnovne bolezni počasi in nezadržno napreduje (39). Dokazali so celo, da je anamneza klinično evidentne bolezni ledvic ob sicer normalni ledvični funkciji v puberteti povezana s pomembno večjim tveganjem končne ledvične odpovedi v odraslosti kot brez tega dogodka, kar pomeni, da strukturne anomalije ali poškodbe ledvic v otroštvu zapuščajo dolgoročne posledice in zahtevajo redno sledenje (37). Pri teh skupinah ugotavljamo tudi srčno-žilne dejavnike tveganja, saj so povezani tako z napredovanjem bolezni kot smrtnostjo bolnikov s KLB (38,40). Optimizacija ravni glukoze v krvi pri sladkorni bolezni, nadzor debelosti, izogibanje nevarnim ravnom nefrotoksičnih zdravil, preprečevanje akutne ledvične poškodbe in nadzorovanje hipertenzije in proteinurije so dejavnosti, s katerimi lahko pomembno omejimo dodatno okvaro ledvic (46–48). Kot renoprotektivna zdravila uporabljamo antihipertenzivna zdravila, zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACEI) in zaviralce angiotenzinskih receptorjev II (ARB), ki s spremenjeno hemodinamiko zmanjšajo intraglomerulno hiperfiltracijo in proteinurijo tudi pri otrocih ter s tem odločilno vplivajo na razvoj KLB (49,50).

Za zmanjševanje bremena KLB sta pomembna tudi antenatalno odkrivanje ledvičnih malformacij pri plodu ter zgodnje terapevtsko ukrepanje v poporodnem in zgodnjem otroštvu (51). Ultrazvočna preiskava ledvic je pomembna presejalna metoda pri tveganih skupinah otrok, kot so otroci s pozitivno družinsko anamnezo prirojene bolezni ledvic ali nedonošenčki, medtem ko populacijsko presejanje ni priporočljivo (52). Pomembno je tudi takojšnje zdravljenje ledvičnih bolezni, kot sta akutna ledvična poškodba zaradi nefrotoksičnih snovi in glomerulonefritis ter nadaljnje sledenje teh otrok (51).

OBRAVNAVA, ZDRAVLJENJE IN SPREMLJANJE PEDIATRIČNEGA BOLNIKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Pri bolnikih z ugotovljeno KLB bolezen najprej opredelimo etiološko, nato pa določimo stopnjo KLB, stanje srčno-žilnih dejavnikov tveganja in prisotnost zapletov bolezni (45,53). Slednji pri nizkih stopnjah KLB niso prisotni, zato je bolezen pogosto brezsimptomna in je ne prepoznamo. Pri diagnosticiranju se poslužujemo osnovnih laboratorijskih preiskav, morfološkega in funkcionalnega diagnosticiranja ter tudi dodatnih specifičnih in v osnovno diagnozo usmerjenih preiskav (39,45).

Po zaključenem diagnosticiranju, če je mogoče, uvedemo etiološko zdravljenje, renoprotektivno zdravljenje in zdravljenje morebitnih zapletov. Primere diagnosticiranja in zdravljenja pri izbranih ledvičnih boleznih prikazujemo v Tabeli 1 (39). Posebno skrb moramo nameniti preprečevanju srčno-žilnih bolezni, ki so pri otrocih s KLB med glavnimi vzroki smrtnosti (54,55). Z zdravljenjem želimo upočasniti potek bolezni, preprečevati oz. zdraviti zaplete ter optimizirati rast in razvoj ter kakovost življenja otrok s KLB (45,56). Za doseganje omenjenih ciljev je ključna ustrezna prehrana (57). S spremljanjem krvnega tlaka, proteinurije in presnovne acidoze s prehranskimi ukrepi in zdravili lahko napredovanje KLB pomembno upočasnimo (50,58–60). Zapleti KLB, kot so anemija, presnovna acidoza in sekundarni hiperparatiroidizem, vplivajo na zdravje srca in ožilja in na kakovost življenja, zato zahtevajo diagnosticiranje in zdravljenje. Najpomembnejše zaplete prikazujemo v Tabeli 2 (39,60–78).

Tabela 1: Diagnosticiranje in zdravljenje nekaterih bolezni, ki pomenijo tveganje za kronično ledvično bolezen (KLB) (39).

Bolezen	Diagnostični test	Zdravljenje
Genetski vzrok KLB		
policistična bolezen ledvic	• UZ ali MRI za prikaz cist • genetsko testiranje s sekvenciranjem naslednje generacije in testiranjem po Sangerju	• tolvaptan (antagonist receptorjev za vazopresin V2 v določenih primerih)
Alportov sindrom	• genetsko testiranje mutacij v kolagenskih verigah	• inhibitor ACE za znižanje intraglomerulnega tlaka
Fabryjeva bolezen	• merjenje α-galaktozidaze v serumu	• nadomestno zdravljenje z α-galaktozidazo A
primarna hiperoksalurija	• UZ sečil za diagnosticiranje nefrokalcinoze • merjenje ravni oksalata v urinu • genetsko testiranje za mutacijo v genih za serin-piruvatno aminotransferazo, glioksilatno reduktazo/hidroksipiruvatno reduktazo in dihidrodipikolinatni sintazi podobnem proteinu	• povečan vnos tekočine • dodajanje kalijevega citrata, magnezijevega oksida, piridoksina in ortofosfata • prehrana z manjšo vsebnostjo oksalatov • presaditev jeter
cistinoza	• merjenje cistina v levkocitih • pregled oči s špranjko svetilko • genetsko testiranje na prisotnost mutacije v cistozinu (CTNS)	• dodajanje cisteamina
s koencimom Q_{10} povezane mutacije, ki povzročajo FSGS	• genetsko testiranje na mutacije v genih za kinazo 4 z domeno AarF, koencimu Q_2, koencimu Q_6 in podenoti 2 dekaprenil difosfatne sintaze	• nadomestno zdravljenje s koencimom Q_{10}
C3-glomerulonefritis	• biopsija ledvic • specifični testi komplementa • genetsko testiranje na spremembe v genih, povezanih s komplementom	• izmenjava plazme ali transfuzija krvi • rituksimab ali eculizumab (odvisno od vzroka)
Imunski vzrok KLB		
akutni ali subakutni imunskokompleksni glomerulonefritis	• merjenje protiteles proti jedrnim avtoantigenom, protiteles ANCA, proti proteinazi 3 ali mieloperoksidazi • merjenje serumske ravni C3 in C4 • pregled urinskega sedimenta • biopsija ledvic	• Imunosupresivna zdravila in izmenjava plazme (v posameznih primerih)
vaskulitis, ki prizadene ledvice	• merjenje protiteles ANCA • pregled urinskega sedimenta • biopsija ledvic	• imunosupresivna zdravila in izmenjava plazme (v posameznih primerih)
sistemski eritematozni lupus	• merjenje protijedrnih protiteles in protiteles anti-dsDNA • merjenje serumske ravni C3 in C4	• steroidi • klorokin • imunosupresivna in imunomodulatorna zdravila

Bolezen	Diagnostični test	Zdravljenje
Žilni vzrok KLB		
zožitev ledvične arterije (fibromuskularna ali vaskulitična)	• angiografija ledvičnih arterij	• kirurška revaskularizacija ali perkutana transluminalna angioplastika
Presnovni vzrok KLB		
diabetična bolezen ledvic	• merjenje krvnega sladkorja in albuminurije • biopsija ledvic	• peroralni antidiabetiki • zaviralci SGLT2 in inhibitorji sistema RAS
kronična uratna nefropatija	• potrditev klinične diagnoze protina • merjenje serumske ravni urata • biopsija ledvic	• prehrana z nizko vsebnostjo urata • zdravila za znižanje urata, zaviralci ksantinske oksidaze ali razburikaza
Toksični vzrok KLB		
toksične nefropatije (zaradi svinca ali fenacetina)	• anamneza o zdravilih • merjenje specifičnih ravni toksinov • biopsija ledvic	• izogibanje izpostavljenosti toksinom
Infekcijski vzrok KLB		
bakterijski pielonefritis	• določanje urinokulture	• povečan vnos tekočine • antibiotiki
virusne nefropatije	• serološki virološki testi • merjenje T-celic CD4⁺ in kopij virusne RNK/ DNK (pri bolnikih s HIV) • ledvična biopsija	• zdravljenje z virostatiki
Mehanski vzrok KLB		
obstruktivna nefropatija	• slikovno ledvično diagnosticiranje (UZ)	• odstranitev zapore

Legenda: UZ – ultrazvočna preiskava; MRI – magnetnoresonančno slikanje; ACE – angiotenzinska konvertaza; FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza; RAS – sistem renin-angiotenzin; SGLT2 – natrij-glukozni kotransporter 2.

Tabela 2: Zapleti kronične ledvične bolezni (KLB) pri otrocih (prirejeno po (61)).

ZAPLET KLB	ZDRAVLJENJE
prehranske motnje (57)	spremljanje antropometričnih meritev, optimizacija kaloričnega vnosa, omejitev beljakovin, fosfata, kalija, natrija in ledvičnih topljencev v prehrani glede na potrebe, razmislek o dodatkih v prehrani za primerno pridobivanje telesne mase, razmislek o gastrostomi
motnje rasti (63,64)	zagotovitev primerne prehrane, zdravljenje acidoze in pomanjkanja natrija, razmislek o zdravljenju z rastnim hormonom, preprečevanje/zdravljenje mineralne kostne bolezni
mineralna kostna bolezen, povezana s KLB (65)	zagotovitev vzdrževanja primerne ravni kalcija, fosfata, produkta kalcij x fosfat ter parathormona; če je plazemska raven 25-OH vitamina D nizka, dodajanje vitamina D3 (holecalciferol 400–800 U/dan); popraviljanje metabolične acidoze z natrijevim bikarbonatom; razmislek o analogih vitamina D (kalcitriol), če je raven kalcija nizka in parathormon presega priporočene vrednosti; če je plazemska raven fosfata visoka, omejitev fosfata v prehrani, ob neuspešnosti vezalci fosfata
razvojni zaostanek, slabša kakovost življenja (66–68)	spodbujanje šolskega udejstvovanja, preventivno svetovanje staršem in bolnikom
anemija (69)	parenteralni eritropoetin enkrat do dvakrat tedensko ali darbepoetin enkrat na teden ali na dva tedna; dodatek železa oralno 6 mg/kg/dan dvakrat do trikrat na dan, intravensko enkrat na teden v vzdrževalnem odmerku 2 mg/kg do največ 100 mg; dodatek 7 mg/kg do največ 200 mg ob pomanjkanju železa
hipertenzija in srčno-žilne bolezni (50,54, 55,70,71)	zdravljenje z zdravili za doseganje normalnega krvnega tlaka za starost; omejitev vezalcev fosfata, ki vsebujejo kalcij, in dnevnega vnosa kalcija na 2500 mg
hiperlipidemija (72,73)	hipolipemiki statini
presnovna acidoza (74)	dodajanje bikarbonatnih raztopin
hiponatremija (75)	dodajanje soli, če ne gre za dilucijsko hiponatremijo
hiperkalemija (76)	omejitev kalija v prehrani, izmenjalne smole za kalij (Kayexalat)
hiperurikemija (77)	prehranski ukrepi, alopurinol
proteinurija (49,58)	zaviralci ACE, nekateri zaviralci kalcijevih kanalov in blokatorji adrenergičnih receptorjev beta
hiperfosfatemija (78)	omejitev fosfata v prehrani, vezalci fosfata

Pri otrocih s KLB in ugotovljenimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja so pomembni nefarmakološki ukrepi zdravljenja, pogosto tudi zdravljenje z zdravili, tudi pri KLB nizke stopnje. Čezmerno prehranjenim mlajšim otrokom, zlasti mlajšim od 5 let, svetujemo vzdrževanje telesne mase, da višina doseže enak percentil kot masa, starejšim otrokom pa zmanjšanje telesne mase za 0,5–1 kg/mesec. Zdravil, kot sta fentermin in orlistat, se poslužujemo redko (1,79,80). Pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravljenje podobno kot pri odraslih, čeprav bolezen

ne poteka identično (81,82). Otroke s hipertenzijo v prvi vrsti zdravimo z zaviralci sistema renin-angiotenzin (RAS) in antagonisti kalcijevih kanalov, lahko pa uvedemo tudi zdravila iz drugih skupin (50,71). Zdravila za zdravljenje hiperlipidemije ob pomembno zvišanih vrednostih lahko predpišemo tudi otrokom, največkrat holestiramin in statine (73). Otroci z več dejavniki tveganja so ogroženi bistveno bolj, zato zdravljenje z zdravili pri njih uvedemo prej. Intervencije niso uspešne, če bolnik in družina nimata dovoljše motivacije in ustreznega znanja (83).

Pri zdravljenju upoštevamo načelo »čim prej, tem bolje«, da bi upočasnili ali preprečili napredovanje v višje stopnje KLB ali celo končno ledvično odpoved in optimizirali napoved izida glede ledvičnega delovanja (39). Prednosti zgodnjega zdravljenja so jasno dokazali pri bolnikih z Alportovim sindromom (39,84). Tako uvedbo zdravljenja blokade sistema RAS priporočamo takoj po postavitvi diagnoze pri dečkih z Alportovim sindromom, vezanim na kromosom X ter pri moških in ženskah z avtosomno recesivno obliko bolezni, medtem ko pri ženskah z obliko, vezano na kromosom X, in pri obeh spolih z avtosomno dominantno obliko ob diagnosticiranju mikroalbuminurije (84). Dodatne dokaze o zgodnjem zdravljenju je podala tudi naknadna analiza rezultatov o blokadi RAS pri diabetični ledvični bolezni, kjer je bilo število let do končne ledvične odpovedi največje pri blokadi RAS takoj v času odkritja mikroalbuminurije in najnižje ob uvedbi po diagnozi KLB G3 ali KLB G4 (85). Tudi v nekaterih pediatričnih raziskavah so potrdili, da je časovni potek razvoja in napredovanja KLB lahko spremenljiv, nanj pa vplivajo številni potencialno spremenljivi in nespremenljivi dejavniki tveganja, med prvimi zlasti proteinurija, hipoalbuminemija in zvišan krvni tlak (49,50,60). Proti tem dejavnikom moramo usmeriti tudi ukrepe za zaščito delovanja ledvic. Kombinacije zaviralcev ACE in ARB načeloma tudi pri pediatričnih bolnikih ne priporočamo, čeprav v nekaterih redkih raziskavah pri pediatričnih bolnikih neželenih učinkov niso potrdili (86,87). Ob uvedbi zdravljenja in nato čez teden dni obvezno preverimo raven kalija in raven kreatinina. Pri KLB 1. do 2. stopnje je raven kreatinina lahko povišana do 30 %, pri KLB višjih stopenj pa le do 20 % (86,88).

Druga zdravila, kot so zaviralci SGLT2 (*angl.* sodium-glucose transporter 2), za zdravljenje KLB pri otrocih še niso odobreni, medtem ko pri odraslih bolnikih z diabetično in tudi nediabetično KLB dokazano upočasnijo njeno napredovanje. Ker izboljšajo hemodinamsko prilagoditev ledvic in zagotavljajo dodatne ugodne učinke na splošne zaplete KLB, so zaviralci SGLT2 potencialna zdravila za zdravljenje KLB in glomerulnih bolezni tudi pri otrocih (89). Izboljšanje izida pri bolnikih s KLB si obetamo tudi

s prihodom novih zdravil, ki omogočajo bolj usmerjeno zdravljenje določenih ledvičnih bolezni (90–92). V naslednjih letih lahko z novimi znanji tudi na področju nefrologije pričakujemo napredek na področju genskega zdravljenja in s tem tudi izboljšanje napovedi izida bolezni (92–93).

Kontrolno sledenje bolnikov s KLB je odvisno od starosti otroka, stopnje KLB in prisotnosti zapletov. Otroke s KLB 1. in 2. stopnje spremljamo na 6 mesecev, bolnike s KLB 3. in 4. stopnje pa na 2–3 mesece (45). Ob kontrolnih pregledih poleg anamneze, kliničnega pregleda in svetovanja opravimo tudi stopnji bolezni prilagojene predpisane preiskave (45,53). Če bolezen kljub vsem ukrepom napreduje do končne ledvične odpovedi, je potrebno nadomestno ledvično zdravljenje z eno od razpoložljivih metod (presaditev ledvice, hemodializa, peritonealna dializa), o čemer je potrebno zgodnje svetovanje, ki ga mora uskladiti pediater nefrolog in vključiti tudi osebnega pediatra (94). Za otroke s KLB in bolnike na nadomestnem ledvičnem zdravljenju skrbi usklajen tim strokovnjakov, ki vključuje pediatre nefrologe, medicinske sestre, dietetike, socialne delavce in psihologe, da bi v največji meri zmanjšali invalidnost in pri vsakem otroku dosegli njegov največji možni potencial (95).

ZAKLJUČEK

Čeprav je KLB pri otrocih relativno redka, je skrb za ohranjanje ledvičnega zdravja ena od pediatričnih prednostnih nalog. Usmeriti se moramo na vse vidike preprečevanja, tj. na dejavnike razvojnega programiranja, na dejavnike, ki potencialno povzročajo akutno ledvično poškodbo, na srčno-žilne dejavnike in nenazadnje na druge dejavnike okolja, ki povzročajo ledvične spremembe in pospešujejo njihovo napredovanje. Poleg bolnikov potrebujejo redno sledenje tudi prezgodaj rojeni otroci, otroci, ki so utrpeli akutno ledvično poškodbo, otroci s hipertenzijo, debelostjo in prediabetesom ter otroci z družinsko anamnezo zgodnje srčno-žilne bolezni. Pri ohranjanju zdravja ledvic in iskanju ogroženih posameznikov imajo pomembno mesto pediatri in medicinske sestre na primarni ravni.

LITERATURA

- Correia-Costa L, Azevedo A, Caldas Afonso A. Childhood obesity and impact on the kidney. *Nephron*. 2019; 143: 8–11.
- Abitbol CL, Ingelfinger JR. Nephron mass and cardiovascular and renal disease risks. *Semin Nephrol*. 2009; 29: 445–54.
- Marčun Varda N. Preprečevanje bolezni ledvic in srčno-žilnih bolezni pri otrocih. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. Vpliv gibanja na rast in razvoj otroka in mladostnika. *Pediatrična nefrologija. Novosti na področju pediatrične gastroenterologije, hepatologije in prehrane: zbornik predavanj*. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2018. p. 77–84.
- Luyckx VA, Al-Aly Z, Bello AK, Bellorin-Font E, Carlini RG, Fabian J, et al. Sustainable Development Goals relevant to kidney health: an update on progress. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17: 15–32.
- Mok Y, Ballew SH, Matsushita K. Chronic kidney disease measures for cardiovascular risk prediction. *Atherosclerosis*. 2021; 335: 110–8.
- Harambat J, Madden I, Hogan J. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease. *Nephrol Ther*. 2021; 17: 476–84.
- Luyckx VA, Brenner BM. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020; 303: 2613–31.
- Luyckx VA, Chevalier RL. Impact of early life development on later onset chronic kidney disease and hypertension and the role of evolutionary trade-offs. *Exp Physiol*. 2022; 107: 410–4.
- Luyckx VA. Preterm birth and its impact on renal health. *Semin Nephrol*. 2017; 37: 311–9.
- Rodríguez-Soriano J, Aguirre M, Oliveros R, Vallo A. Long-term renal follow-up of extremely low birth weight infants. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 579–84.
- Heo JS, Lee JM. The long-term effect of preterm birth on renal function: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18: 2951.
- Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, Cloutier A, Fallaha C, Girard-Bock C, et al. Kidney size, renal function, angiotensin peptides, and blood pressure in young adults born preterm. *Hypertension*. 2018; 72: 918–28.
- Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2019; 210: 69–80.e5.
- Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, Vikse BE. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013; 382: 273–83.
- Adair LS, Fall CHD, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet*. 2013; 382: 525–34.
- Mhanna MJ, Iqbal AM, Kaelber DC. Weight gain and hypertension at three years of age and older in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015; 8: 363–9.
- Grantz KL, Hinkle SN, Mendola P, Sjaarda LA, Leishear K, Albert PS. Differences in risk factors for recurrent versus incident preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2015; 182: 157–67.
- Boivin A, Luo ZC, Audibert F, Mâsse B, Lefebvre F, Tessier R, Nuyt AM. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. *Obstet Gynecol*. 2015; 125: 1177–84.
- Aiken CE, Ozanne SE. Transgenerational developmental programming. *Hum Reprod Update*. 2014; 20: 63–75.
- Bhutta ZA, Das JK, Bahl R, Lawn JE, Salam RA, Paul VK, et al; Lancet Newborn Interventions Review Group; Lancet Every Newborn Study Group. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost? *Lancet*. 2014; 384: 347–70.
- Wood-Bradley RJ, Barrand S, Giot A, Armitage JA. Understanding the role of maternal diet on kidney development; an opportunity to improve cardiovascular and renal health for future generations. *Nutrients*. 2015; 7: 1881–905.
- Ajjarapu AS, Hinkle SN, Li M, Francis EC, Zhang C. Dietary patterns and renal health outcomes in the general population: a review focusing on prospective studies. *Nutrients*. 2019; 11: 1877.
- Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – a global concern. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11: 135–49.
- Hsu CN, Tain YL. Chronic kidney disease and gut microbiota: what is their connection in early life? *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 3954.

25. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, Dahan K, Giglio S, Heidet L, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2022; 37: 239–54.
26. Sinha R, Pradhan S, Banerjee S, Jahan A, Akhtar S, Pahari A, et al. Whole-exome sequencing and variant spectrum in children with suspected inherited renal tubular disorder: the East India Tubulopathy Gene Study. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 1811–36.
27. Uwaezuoke SN, Okafor HU, Muoneke VN, Odetunde OI, Odimegwu CL. Chronic kidney disease in children and the role of epigenetics: future therapeutic trajectories. *Biomed Rep*. 2016; 5: 660–4.
28. Clissold RL, Ashfield B, Burrage J, Hannon E, Bingham C, Mill J, et al. Genome-wide methylomic analysis in individuals with HNF1B intragenic mutation and 17q12 microdeletion. *Clin Epigenetics*. 2018; 10: 97.
29. Luyckx VA, Cherney DZI, Bello AK. Preventing CKD in developed countries. *Kidney Int Rep*. 2019; 5: 263–77.
30. Weidemann DK, Weaver VM, Fadrowski JJ. Toxic environmental exposures and kidney health in children. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 2043–54.
31. Sarman I. Review shows that early foetal alcohol exposure may cause adverse effects even when the mother consumes low levels. *Acta Paediatr*. 2018; 107: 938–41.
32. Pecoraro C. Prevention of chronic kidney disease (CKD) in children. *Ital J Pediatr*. 2015; 41(Suppl 2): A56.
33. Vijayakumar M, Nammalwar BR, Prahlad N. Prevention of chronic kidney disease in children. *Indian J Nephrol*. 2007; 17: 47–52.
34. Primack W, Kleeman S, Boineau F, Jernigan S. Are my pediatric patients at increased risk of developing chronic kidney disease? *Clin Pediatr (Phila)*. 2020; 59: 801–8.
35. Lebel A, Teoh CW, Zappitelli M. Long-term complications of acute kidney injury in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32: 367–75.
36. Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 184.
37. Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, Leiba A, Tzur D, Afek A, et al. History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2018; 378: 428–38.
38. Doyon A, Schaefer F. The prodromal phase of obesity-related chronic kidney disease: early alterations in cardiovascular and renal function in obese children and adolescents. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (Suppl 4): iv50–7.
39. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17088.
40. Marčun Varda N. Hypertension and cardiovascular risk prevention in children. *Slov Pediatr*. 2014; 21 (Suppl 1): 86–94.
41. Stern-Zimmer M, Calderon-Margalit R, Skorecki K, Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1387–96.
42. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 19/1998, 47/1998, 26/2000, 67/2001, 33/2002, 37/2003, 117/2004, 31/2005, 83/2007, 22/2009, 17/2015, 47/2018, 57/2018, 57/2018 in 57/2021.
43. Pravilnik o spremembah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 57/2021. p. 3433.
44. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 509–15.
45. van Biljon I, Meyers AM. Paediatric chronic kidney disease. *S Afr Med J*. 2015; 105: 316–9.
46. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The impact of kidney development on the life course: a consensus document for action. *Nephron*. 2017; 136: 3–49.
47. Brady TM, Roem J, Cox C, Schneider MF, Wilson AC, Furth SL, et al. Adiposity, sex, and cardiovascular disease risk in children with CKD: a longitudinal study of youth enrolled in the chronic kidney disease in children (CKiD) Study. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76: 166–73.
48. Van den Eynde J, Cloet N, Van Lerberghe R, Sá MPBO, Vlasselaers D, Toelen J, et al. Strategies to prevent acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a network meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16: 1480–90.
49. Fathallah-Shaykh SA. Proteinuria and progression of pediatric chronic kidney disease: lessons from recent clinical studies. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 743–51.
50. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al; ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1639–50.
51. Mishra OP, Prasad R. Chronic kidney disease in children: magnitude of problem and challenges. *Indian J Pediatr*. 2017; 84: 811–2.
52. Caiulo VA, Caiulo S, Gargasole C, Chiriaco G, Latini G, Cataldi L, Mele G. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 949–53.
53. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014; 85: 49–61.
54. Shroff R. Reducing the burden of cardiovascular disease in children with chronic kidney disease: prevention vs. damage limitation. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 2537–44.
55. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease in children. *Semin Nephrol*. 2021; 41: 434–8.
56. Bertram JF, Goldstein SL, Pape L, Schaefer F, Shroff RC, Warady BA. Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12: 182–91.
57. Rees L. 3.24 Nutritional management in children with chronic kidney disease. *World Rev Nutr Diet*. 2022; 124: 389–93.
58. Ardissono G, Testa S, Dacco V, Vigano S, Taioli E, Claris-Appiani A, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Ped Nephrol*. 2004; 19: 172–7.
59. Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Lee Hamm L, Horwitz E, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62: 670–8.
60. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, et al. 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: 878–88.
61. Geary DF. Chronic kidney disease. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gerhson AA, eds. *Rudolph's pediatrics*. 22nd ed. New York: The McGraw-Hill; 2012.
62. Schaefer B, Wühl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 1579–88.
63. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 577–89.
64. Stonebrook E, Mahan JD. Treatment of growth retardation in a child with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14: 1658–60.
65. Hanudel MR, Salusky IB. Treatment of pediatric chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Curr Osteoporosis Rep*. 2017; 15: 198–206.
66. Hooper SR, Gerson AC, Butler RW, Gipson DS, Mendley SR, Lande MB, et al. Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1824–30.

67. Díaz-González de Ferris ME, Pierce CB, Gipson DS, Furth SL, Warady BA, Hooper SR; Authoring group for the CKiD Study. Health-related quality of life in children with chronic kidney disease is affected by the number of medications. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1307–10.
68. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, Capasso G. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16: 452–69.
69. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 227–38.
70. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, et al. Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2021; 174: 1270–81.
71. Vidi SR. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30: 247–51.
72. Kotur-Stevuljević J, Peco-Antić A, Spasić S, Stefanović A, Paripović D, Kostić M, et al. Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 295–303.
73. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev.* 2020; 41: 393–402.
74. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 19–28.
75. Arzhan S, Lew SQ, Ing TS, Tzamaloukas AH, Unruh ML. Dysnatremias in chronic kidney disease: pathophysiology, manifestations, and treatment. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 769287.
76. Desloovere A, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Shaw V, Greenbaum LA, Haffner D, et al. The dietary management of potassium in children with CKD stages 2–5 and on dialysis – clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1331–46.
77. Ghane Sharbaf F, Assadi F. Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 1405–9.
78. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2–5 and on dialysis – clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 501–18.
79. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, Ahmed AT, Farah W, Asi N, et al. Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 763–75.
80. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021; 28: 55–63.
81. Pleniceanu O, Twig G, Tzur D, Gruber N, Stern-Zimmer M, Afek A. Kidney failure risk in type 1 vs. type 2 childhood-onset diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 333–40.
82. Savic Hitt TA, Katz LEL. Pediatric type 2 diabetes: not a mini version of adult type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020; 49: 679–93.
83. Enright G, Allman-Farinelli M, Redfern J. Effectiveness of family-based behavior change interventions on obesity-related behavior change in children: a realist synthesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17: 4099.
84. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults – an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 711–9.
85. Schievink B, Kröpelin T, Mulder S, Parving HH, Remuzzi G, Dwyer J, et al. Early renin-angiotensin system intervention is more beneficial than late intervention in delaying end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 64–71.
86. Chan EY, Ma AL, Tullus K. When should we start and stop ACEi/ARB in paediatric chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1751–64.
87. Zhang Y, Wang F, Ding J, Zhang H, Liu X, Wang S, et al. Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 67–72.
88. Kiefer MM, Ryan MJ. Primary care of the patient with chronic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2015; 99: 935–52.
89. Cirillo L, Ravaglia F, Errichiello C, Anders HJ, Romagnani P, Becherucci F. Expectations in children with glomerular diseases from SGLT2 inhibitors. *Pediatr Nephrol.* 2022 [Online ahead of print].
90. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 50.
91. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 747–61.
92. Jamalpoor A, Othman A, Levchenko EN, Masereeuw R, Janssen MJ. Molecular mechanisms and treatment options of nephropathic cystinosis. *Trends Mol Med.* 2021; 27: 673–86.
93. Lopes FM, Woolf AS, Roberts NA. Envisioning treating genetically-defined urinary tract malformations with viral vector-mediated gene therapy. *J Pediatr Urol.* 2021; 17: 610–20.
94. Warady BA, Neu AM, Schaefer F. Optimal care of the infant, child, and adolescent on dialysis: 2014 update. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 128–42.
95. Hebert SA, Swinford RD, Hall DR, Au JK, Bynon JS. Special considerations in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24: 398–404.

Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., svetnica
 Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
 Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo
 Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
 e-mail: natasa.marcunvarda@ukc-mb.si

METODE DOLOČANJA GLOMERULNE FILTRACIJE

METHODS FOR MEASUREMENT OF GLOMERULAR FILTRATION

Sonja Golob Jančič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Izmera ali ocena glomerulne filtracije je ključni pripomoček pri določanju stopnje kronične ledvične bolezni tako pri otrocih kot pri odraslih. Pomembna je tudi za spremljanje napredovanja bolezni, saj v začetnih fazah ni drugih kliničnih znakov. Ocena glomerulne filtracije s pomočjo kreatinina je najbolj preprost pripomoček, a pri otrocih zaradi spreminjajoče se mišične mase in rasti ni vedno povedna. Najbolj zanesljiva metoda je izmera glomerulne filtracije, za otroke sprejemljiva pa je tista, ki ne vključuje ionizirajočih sredstev. V prispevku obravnavamo načine izmere in določanja glomerulne filtracije pri otrocih.

Ključne besede: glomerulna filtracija, otroci, kronična ledvična bolezen.

ABSTRACT

Measurement or assessment of glomerular filtration is a key tool for determining the degree of chronic kidney disease in both children and adults. It is also important for monitoring the progress of the disease, as in the initial stages there are no other clinical signs of the disease. The assessment of glomerular filtration using creatinine is the simplest tool, but it is not always accurate in children due to changing muscle mass and growth. The measurement of glomerular filtration is the most reliable method, with one that does not contain ionising agents being acceptable for children. This paper reviews the methods of measuring and determining glomerular filtration in children.

Key words: glomerular filtration, children, chronic kidney disease.

KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Kronična ledvična bolezen (KLB) je pri odraslih vse večji problem, a je pomembna tudi pri otrocih, čeprav se pojavlja bistveno bolj redko. V raziskavah ocenjujejo, da je razširjenost (prevalenca) 15–74,5 primerov na milijon otrok. Otroci s KLB imajo dejavnike tveganja za večji obolevnost in smrtnost ter slabšo kakovost življenja in pri pomembnem deležu otrok odpoved ledvic nastopi do 20. leta starosti (1). KLB je strukturna ali funkcijska okvara ledvic, ki traja več kot tri mesece, in sicer ne glede na vzrok (2). Ledvična okvara napreduje vse življenje, pogosto do končne ledvične odpovedi (KLO). KLB v otroštvu ima lahko zelo različne izide, odvisno od vzroka nastanka (3). Razvrstimo jo v stopnje glede na vrednost glomerulne filtracije (GF) (Tabela 1).

Tabela 1: Stopnje kronične ledvične bolezni glede na glomerulno filtracijo.

Stopnja KLB	GF (ml/min/1,73m ²)	Opredelitev
1	≥ 90	ledvična okvara z nespremenjeno ali zvišano GF
2	89–60	blago znižana GF
3a	59–45	blago do zmerno znižana GF
3b	44–30	zmerno do močno znižana GF
4	29–15	močno znižana GF
5	≤ 15	končna ledvična odpoved

Legenda: GF – glomerulna filtracija, KLB – kronična ledvična bolezen (2).

Pri razvrstitvi kronične ledvične bolezni poleg GF določamo tudi stopnjo albuminurije, ki nam pomaga pri napovedi ogroženosti za KLB.

Tabela 2: Stopnje albuminurije (2).

Stopnja albuminurije	Razmerje albumin/kreatinin v urinu	Opredelitev
1	< 30 mg/g < 3 mg/mmol	normalno do blago zvišana
2	30–300 mg/g 3–30 mg/mol	zmerno zvišana
3	> 30–300 mg/g > 3–30 mg/mol	močno zvišana

Pri otrocih, mlajših od dveh let, ne uporabljamo stopenj KLB za odrasle, saj so normalne vrednosti GF nižje od 60 ml/min/1,73m² (2). Namesto tega spremljamo GF z izmero GF in nato opredelimo znižanje GF od normalne vrednosti za en standardni odklon (SD) kot blago, za dva SD kot zmerno in za tri SD kot hudo okvaro ledvične funkcije. Za referenco normalnih vrednosti uporabljamo povprečne meritve GF s klirensom inulina pri otrocih, mlajših od dveh let, kot jih opredeljujejo Schwartz in sod. (4). Za otroke, mlajše od treh mesecev, tudi ne velja merilo strukturne spremembe ledvic, ki traja več kot tri mesece (2).

GLOMERULNA FILTRACIJA

GF je trenutno najboljša ocena delovanja ledvic. Odraža namreč izločevalno funkcijo ledvic, ki je skupek GF vseh nefronov. GF se lahko zmanjša zaradi manjšega pretoka krvi ali zaradi manjšega števila delujočih nefronov. Z enkratnim ali večkratnim določanjem ugotovimo stopnjo ledvične okvare, jo opredelimo kot akutno ali kronično in zaznamo hitrost napredovanja ledvične bolezni (5).

Na GF vplivajo ultrafiltracijski tlak v kapilarah glomerulov, prepustnost kapilar in površina kapilar. Sprememba kateregakoli izmed njih spremeni tudi GF (6).

Celokupno GF sestavljajo GF vseh posamičnih nefronov. Zmanjšana hitrost GF v vseh nefronih hkrati je posledica zmanjšanja krvnega pretoka skozi ledvice pri zmanjšanju učinkovite cirkulirajoče prostornine (npr. pri dehidraciji). Vzrok je lahko tudi motnja v odtoku seča zaradi obojestranske zapore toka seča, npr. pri prirojenih napakah sečil, kot je posteriorna valvula sečnice. Pri intrinzični ledvični bolezni je vzrok zmanjšanja GF propadanje nefronov. Pri okvari posameznih nefronov se sprva GF in tubulna resorpcija v preostalih zdravih nefronih povečata, zato celokupno zmanjšanje GF ni sorazmerno z izgubo ledvičnega tkiva, GF pa je kljub ledvični okvari lahko sprva še normalna. Z nadaljnjim propadanjem nefronov

se zmanjša tudi GF. Ker imajo ledvice veliko funkcijsko rezervo, se klinični znaki in simptomi uremije pojavijo šele pri zmanjšanju GF na 5–10 ml/min (5).

NAČINI DOLOČANJA GF

Očistek

Očistek razdelimo na očistek ledvic in plazemski očistek. Prvi temelji na izmeri in izračunu količine filtrirane snovi skozi ledvice, zato je potrebna konstantna koncentracija v krvi in s tem več meritev iz seča. Plazemski očistek temelji na enkratnem vnosu snovi v plazmo in meritvah koncentracije po določenem času, s čimer izmerimo krivuljo izločanja in izračunamo izločanje skozi ledvice (7).

Najbolj pogosta metoda za merjenje GF se naslanja na koncept **očistka ledvic** (8). Pri zdravem človeku se v 20 minutah z GF prečisti en volumen plazme, v treh urah pa celotna količina zunajcelične tekočine (8). Določena snov se tako iz plazme z GF odstrani šele po večkratnem prehodu plazme skozi ledvice. Če poznamo koncentracijo snovi x v seču, zbranem v 24 urah, hitrost izločanja snovi x (v ml/min) in koncentracijo snovi x v plazmi, lahko izračunamo volumen plazme, ki se v 24 urah očisti snovi x z GF, torej velikost glomerulne filtracije. Očistek snovi x (Cx) izračunamo po formuli:

$$Cx = \frac{Ux \cdot V}{Px}$$

pri čemer je V volumen urina, Ux koncentracija snovi x v urinu in Px koncentracija snovi x v plazmi. Očistek izrazimo v ml/min. Če se snov x prosto filtrira skozi glomerule, se ne izloča v tubulih in se tudi ne sintetizira ali presnavlja v ledvici, je očistek snovi x enak GF (8).

Pri **plazemskem očistku** intravensko vbrizgamo znano količino (M) eksogene snovi in z merjenjem koncentracije v krvi po določenem časovnem obdobju izračunamo, koliko snovi se je izločilo. GF opredelimo kot razmerje med hitrostjo izločanja snovi in koncentracijo izločanja v času (t):

$$GF = \frac{dM/dt}{c(t)}$$

Čez določen čas se izloči vsa vbrizgana snov, zato je količina snovi enaka področju pod krivuljo na grafu, ki prikazuje koncentracijo v krvi glede na čas (7). Znižanje koncentracije v krvi je v prvem delu odvisno od razporeditve snovi iz plazme v distribucijski prostor (hitra komponenta), nato pa od izločanja preko ledvic (počasna komponenta). Zato pri izračunu uporabljamo dvoprostorski model.

Normalna vrednost GF je pri odraslih približno 125 ml/min (5). Če želimo primerjati GF odraslih in GF otrok različnih velikosti, moramo slednje standardizirati na referenčno vrednost. Najbolj primerna referenčna vrednost bi bil podatek o teži ledvic, ki pa je težko dostopen, a lepo korelira s površino telesa (*angl.* body surface area, BSA). GF zato preračunamo na 1,73 m² telesne površine. Preračun GF pokaže, da otroci dosežejo GF odraslih pri starosti 6–24 mesecev (8).

Pri odraslih izračunamo vrednost BSA po Du Boisovi formuli (9):

$$BSA(m^2) = teža(kg)^{0,425} * višina(cm)^{0,725} * 0,007184$$

BSA pri otrocih in mladostnikih lahko izračunamo po enačbi Haycocka in sod. (10):

$$BSA(m^2) = 0,024265 * teža(kg)^{0,5378} * višina(cm)^{0,3964}$$

Če gre za snov, pri kateri je neglomerulno izločanje zanemarljivo, je očistek snovi enak GF. Izmerimo lahko očistke endogenih snovi, kot je kreatinin, in eksogenih snovi, ki jih v ta namen vbrizgamo v žilo, kot so radioizotopi 51krom-etilendiamintetraocetna kislina (⁵¹Cr-EDTA), ¹²⁵jod-jotalamat, ^{99m}Tc- dietilentriaminoocetna kislina (^{99m}Tc-DMSA) ali neradioaktivni inulin in ioheksol (8).

Očistek kreatinina

Očistek kreatinina se je uveljavil kot merilo GF predvsem zaradi določanja kreatinina, ki je ena najstarejših in najbolj pogostih preiskav v laboratorijih. Določanje je tudi bolj enostavno kot meritev z očistki eksogenih snovi in tudi cenovno bolj dostopno. Kreatinin je endogeni produkt presnove kreatina in fosfokreatina v mišicah ter odraža mišično maso. Koncentracija kreatinina v krvi je dokaj stalna. Kreatinin se filtrira v glomerulih in izloča v proksimalnih tubulih. Izločanje, ki ne poteka preko ledvic, je pri zdravih posameznikih zanemarljivo, pri bolnikih s KLB višjih stopenj pa je lahko ta delež večji in daje lažno višje vrednosti GF. V ta namen v raziskovalne namene dodajamo če cimetidin, saj zasede receptorje za kreatinin v tubulih in onemogoča tubulno izločanje (8).

Za preiskavo potrebujemo torej zbirke 24-urnega seča in plazemsko vrednost kreatinina ter telesno težo in telesno višino preiskovanca. Če preiskavo izvajamo pri otrocih, ki niso drži za vodo, moramo vstaviti urinski kateter.

Očistek inulina

Ledvični očistek inulina je zlati standard določanja GF pri otrocih in pri odraslih. Inulin se ne veže z beljakovinami v plazmi in se prosto filtrira skozi glomerulno membrano. Klasična oblika izmere očistka inulina zahteva intravensko

vbrizganje začetnega odmerka inulina in nato enakomerno 2- do 3-urno infuzijo inulina, s čimer dosežemo konstantno plazemsko koncentracijo, ki jo potrebujemo 45 minut (11). Nato zbiramo seč na 10–20 min, kar je bolj zahtevno pri manjših otrocih in otrocih z nevrogenim mehurjem, nefunkcionalno mikcijo ali vezikoureternim refluksom.

Tak način merjenja je še vedno zlati standard določanja GF, a je tehnično zelo zahteven. Tudi vsi laboratoriji niso opremljeni za merjenje koncentracije inulina, postopek pa je drag (6).

Plazemski očistek inulina (C_{in}) lahko določimo tudi z odvzemi krvi in določanjem serumske koncentracije inulina (S_{in}) po vzpostavitvi ravnovesnega stanja inulina v plazmi ob upoštevanju hitrosti (H) in koncentracije infuzije I_{in} (12):

$$C_{in} = I_{in} * \frac{H}{S_{in}}$$

Enote: C_{in} – ml/min; I_{in} – mg/ml; S_{in} – mg/ml; H – ml/min.

Z določitvijo plazemskega očistka inulina se postopek nekoliko poenostavi, saj ni potrebe po zbiranju seča. Swinkels in sod. so slednje poskusili pri otrocih z enkratnim dajanjem inulina in čim manj odvzemi krvi. Z odvzemi določimo eliminacijsko krivuljo, ki jo lahko po dvoprostorskem modelu razdelimo na distribucijsko fazo, ko se inulin razporedi iz znotrajžilnega v intersticijski prostor, in eliminacijsko fazo, ko se koncentracija v krvi zniža na račun ledvičnega izločanja (13). Ugotovili so, da je optimalno število odvzemov sedem, in sicer v časih 0 minut, 10 minut, 20 minut in 30 minut ter nato 65 minut, 120 minut in 240 minut, da lahko najboljše opišejo eliminacijsko krivuljo dvoprostorskega modela (13).

Očistek ioheksola

Ioheksol je neionsko kontrastno sredstvo z nizko osmolarnostjo. Uporabljamo ga intravensko v veliko višjih odmerkih za radiološko diagnosticiranje in posege tudi ob prisotnosti ledvične bolezni, saj ga ledvice ne absorbirajo, presnavljajo ali izločajo. Molekulska masa ioheksola je 821 Da ter je poceni in standardiziran pripravek, ki ga že dolgo uporabljamo v medicini. Previdnost je potrebna le pri bolnikih, ki so alergični na jod. Za meritev GF z ioheksolom uporabljamo plazemski očistek snovi (8). Popolnoma nespremenjen se izloča s sečem in se zaradi manjše molekulske mase hitreje razporedi po telesu kot inulin. V Skandinaviji (14) in v ZDA ni bilo ob določanju GF z ioheksolom nikakršnih pomembnih neželenih učinkov (15).

V prvih raziskavah so Schwartz in sod. po enkratnem odmerku ioheksola z devetimi odvzemi krvi po 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240 in 360 minutah pokazali, da je

merjenje GF z ioheksolom učinkovito (16). Ugotovili so tudi, da izračun dvoprostorskega modela dobro korelira tudi s štirimi odvzemi ($r = 0,999$). Pri upoštevanju enoprostorskega modela za korekcijo uporabljamo Brochner-Mortensenovo enačbo, podobno kot pri meritvi s ^{51}Cr -EDTA. Od vnosa mora preteči dovolj časa, da lahko ocenjujemo GF po enoprostorskem modelu, zlasti pri nizki vrednosti GF ali pri nedonošenih otrocih (8). Obstajajo tudi poskusi odvzema kaplje krvi na filtrirni papir za kasnejše določanje koncentracije ioheksola v krvi, ki so razmeroma natančni (17).

Standardiziranega postopka meritve GF z ioheksolom za zdaj ni. Obstaja pa več raziskav meritev z različnimi protokoli in različnim številom odvzemov tudi pri otrocih; v nekaterih so meritve primerjali tudi z ledvičnim očiščkom kreatinina (16,18–24). Primerjava med plazemskim očiščkom ioheksola in ledvičnim očiščkom inulina je pokazala dobro povezavo med obema meritvama, pri čemer so bili 4 vzorci krvi odvzeti v drugi fazi (25).

Objavljenih je več raziskav in komentarjev glede uporabe ioheksola kot sredstva meritve GF pri otrocih, kar potrjuje njegovo uporabnost pri določanju stopnje KLB. Trenutno potekajo dogovori glede standardizacije metode ter števila in metode odvzemov za vse otroke s KLB (26).

^{51}Cr -EDTA IN $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA

Te radioaktivne molekule so precej dolgo uporabljali za določitev GF. EDTA in DMSA sta podobni vezalni molekuli, ki nosita radioaktiven element, ki je primeren za meritev. Malo se vežeta na plazemske beljakovine in se večinoma filtrirata skozi ledvice. Ob primernem odmerjanju je pri odraslem človeku sevanje s ^{51}Cr -EDTA 0,6 mSv, sevanje z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA pa 0,05 mSv. V Evropi sta v zadnjem času težko dobavljiva (8). Uporabljamo lahko ledvični očiščkom obeh snovi, večinoma pa se poslužujemo plazemskega očiščka. Koncentracijo lahko določamo tudi s kamero gama v kombinaciji s krvnimi odvzemi ali brez njih (27).

Po intravenskem vbrizganju radiofarmaka odvezamemo več krvnih vzorcev in z merjenjem radioaktivnosti vzorca v času določimo krivuljo hitrosti njegovega izločanja. Naklon krivulje je odvisen od očiščka radiofarmaka; če na primer uporabljamo ^{51}Cr -EDTA, na ta način izračunamo hitrost GF. Radiofarmaki za določanje GF in efektivnega pretoka plazme skozi ledvični parenhim so označeni z različnimi radioizotopi, zato lahko z nuklearnomedicinskimi metodami obe meritvi izvajamo hkrati in izračunamo frakcijo filtracije (FF), ki je opredeljena kot razmerje med GF in efektivnim pretokom plazme skozi ledvični parenhim ter normalno znaša 0,20–0,30 (5).

OCENA GLOMERULNE FILTRACIJE (OGFR)

Ocena GF temelji na izračunu na podlagi endogenega označevalca, kot je kreatinin ali cistatin C. Izračuni temeljijo na populacijskih izračunih in so lahko bolj ali manj kompleksni, pomembno pa je, da je metoda določanja označevalca enaka, kot je predvideno za enačbo. V preteklosti so za določanje kreatinina večinoma uporabljali klasično Jaffejevo reakcijo, pri kateri na rezultat vplivajo številne prisotne snovi (npr. albumin, glukoza, bilirubin, cefalosporini), a se je z različnimi modifikacijami metode njena specifičnost povečala. Kot referenčno (definitivno) metodo določanja serumskega kreatinina so v svetu sprejeli izotopsko dilucijsko masno spektrometrijo (IDMS). Za boljšo primerljivost med laboratoriji so zato v letu 2004 pripravili mednarodni standard za kreatinin – SRM 967, ki omogoča sledljivost do tega standarda in ga upošteva večina izdelovalcev laboratorijske opreme. Samo na osnovi sledljivosti do standarda lahko namreč »zaupamo« vrednostim serumske koncentracije kreatinina nekega laboratorija. Kot izbirno delovno metodo so laboratorijem svetovali encimsko reakcijo, ki je specifična, a dražja, zato v večini še vedno uporabljamo modificirano Jaffejevo reakcijo, ki je v primeru sledljivosti do standarda ustrezna. Takšen dogovor so sprejeli tudi v Sloveniji in se v praksi postopno uveljavlja od leta 2009 (5).

Cockcroft-Gaultova enačba

Cockcroft-Gaultova (CG) enačba je nastala na osnovi raziskave iz leta 1973 na vzorcu 249 moških z izmerjenim očiščkom kreatinina 30–130 ml/min. Z njo ocenimo očiščkom kreatinina, ne pa velikosti GF. Pri računanju upoštevamo starost, spol, telesno maso in serumsko koncentracijo kreatinina (S-kreatinin). Za ženske, ki jih niso vključili v raziskavo, so uvedli korekcijski faktor, ki predpostavlja, da je pri ženskah zaradi manjše telesne mase nastajanje kreatinina v telesu za 15 % manjše kot pri moških.

$$Okreat = \frac{(140 - \text{starost}) * \text{teža}}{0,814 * S \text{ kreat}} * (0,85 \text{ za ženske})$$

Enote: Okreat – ml/min; starost – leta; telesna teža – kg; serumski kreatinin (Skreat) – $\mu\text{mol/l}$.

Rezultat moramo nato preračunati na $1,73 \text{ m}^2$ telesne površine.

Enačba sistematsko precenjuje GF, dodatno pa preceni GF pri vegetarijancih, debelih in edematoznih bolnikih ter pri ljudeh, ki uživajo malo beljakovin. GF je podcenjena tudi pri mladih ljudeh in pri bolnikih s KLB. Zaradi preračunavanja na standardno telesno površino je torej izračunani očiščkom

kreatinina pri ljudeh z veliko ali majhno telesno površino napačen. V preteklosti so na osnovi CG enačbe pripravili vsa priporočila o prilagoditvi odmerkov zdravil pri bolnikih z zmanjšanim očistkom kreatinina. V zadnjih letih jo v praksi vse bolj nadomeščata enačba raziskave MDRD (*angl.* Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) in raziskave CKD-EPI (*angl.* Chronic kidney disease epidemiology collaboration) (5). Enačbo so razvili za odrasle in ni primerna za otroke, mlajše od 12 let, poleg tega pa upošteva samo telesno maso in ima pri otrocih še večje napake. Njena validacija pri mlajših od 18 let ni bila uspešna.

Enačba MDRD s štirimi spremenljivkami

Enačba je stranski produkt velike raziskave o vplivu prehranjevanja na KLB v letu 1999, v kateri je sodelovalo 1628 bolnikov. Poleg vrednosti kreatinina upošteva tudi spol, starost in etnično pripadnost preiskovanca, oGF pa je izražena na povprečno telesno površino 1,73 m². Sprva je bila predvidena za Jaffejevo metodo določanja kreatinina, zato so leta 2005 faktor posodobili s 186 na 175 (28).

$$oGF = 175 * \left(\frac{Skreat}{88,4}\right)^{-1,154} * (starost)^{-0,203} * (0,742 \text{ za ženske}) * (1,210 \text{ za črnce})$$

Enote: oGF – ml/min/1,73m²; serumski kreatinin (Skreat) – μmol/l; starost – leta.

Enačbo pogosto uporabljamo za odrasle in je manj natančna pri mlajših in pri bolnikih, ki nimajo KLB, kot so mlajši bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 in potencialni darovalci ledvice (28).

Enačba CKD-EPI

Enačba CKD-EPI je nastala leta 2009 in temelji na enakih spremenljivkah kot enačba MDRD, a je bolj kompleksna. V raziskavo so bili vključeni bolniki s KLB, bolniki s sladkorno boleznijo, bolniki po presaditvi ledvice in zdravi ljudje, kar je izboljšalo natančnost ocene hitrosti GF pri teh populacijah ljudi. Pri določitvi oGF CKD-EPI so vrednosti oGF pod 60 ml/min/1,73 m² enako natančne kot pri oGF MDRD, nad tem območjem pa je oGF CKD-EPI bolj natančna. Z uporabo enačbe CKD-EPI se v primerjavi z enačbo MDRD zato za 10 % zmanjša delež ljudi z oGF < 60 ml/min/1,73 m², zlasti pri mlajših od 60 let, in ima tako kar 35 % manj ljudi oGF < 60 ml/min/1,73 m². V zadnjem času zato za oGF namesto enačbe MDRD priporočajo enačbo CKD-EPI (5). V Sloveniji od leta 2009 laboratorijem priporočajo enačbo CKD-EPI, ki pa ni validirana za mlajše od 18 let.

Schwartzova enačba

Uporabljamo jo tudi pri otrocih ter vključuje telesno višino, na podlagi katere predvideva mišično maso in s tem tudi

ocenjuje izločanje kreatinina iz mišic. Vrednost oGF podaja v ml/min/1,73m² in vključuje faktor k, ki je odvisen od starosti in znaša 0,33 za prezgodaj rojene otroke do 1. leta starosti, za donošene pa 0,44. Od prvega do trinajstega leta je faktor 0,55 za oba spola, za adolescente pa 0,70 za moške in 0,55 za ženske (29).

$$oGF = k * \frac{\text{telesna višina}}{Skreat/88,4}$$

Enote: oGF – ml/min/1,73m²; telesna višina – cm; serumski kreatinin (Skreat) – μmol/l.

Enačba je bila zasnovana na oceni GF pri otrocih in je zato pri otrocih najbolj uporabljana obposteljna enačba za oceno GF. Zaradi zanašanja na vrednost serumskega kreatinina je precej nenatančna pri otrocih z nizko mišično maso, na njo pa pomembno vpliva tudi vnos beljakovin. Ob primerjavi z GF, izmerjeno z ioheksolom, so ugotovili, da GF precenjuje (15).

Na novejši raziskavi Chronic Kidney Disease in Children Study (CKiD) so leta 2009 zasnovali posodobljeno Schwartzovo enačbo, ki upošteva tudi encimsko metodo določanja kreatinina in poleg serumskega kreatinina vključuje tudi serumsko vrednost uree, cistatina C in spol:

$$oGF = 39,1 * \left(\frac{\text{višina}}{Skreat/88,4}\right)^{0,516} * \left(\frac{1,8}{ScistC}\right)^{0,294} * \left(\frac{30}{Surea}\right)^{0,169} * (1,099)^{\text{moški}} * \left(\frac{\text{višina}}{1,4}\right)^{0,188}$$

Enote: oGF – ml/min/1,73m²; telesna višina – m; serumski kreatinin (Skreat) – μmol/l; serumski koncentracija uree (Surea) – mg/dl; serumski koncentracija cistatina C (ScistC) – mg/l.

Ker je slednja precej bolj zapletena, so jo zaradi poenostavitve priredili v obposteljno enačbo:

$$oGF = 0,412 * \frac{\text{višina}}{Skreat},$$

če je višina izražena v cm in serumski kreatinin v mg/dl, oziroma:

$$oGF = 36,2 * \frac{\text{višina}}{Skreat},$$

če je višina izražena v cm in serumski kreatinin v μmol/l.

Enačba CKiD je v primerjavi z izmerjeno GF z ioheksolom korelirala z R = 0,85, povprečna napaka pa je bila –1,60 ml/min. Obposteljna različica enačbe je korelirala z izmerjeno GF s količnikom R = 0,84 s povprečno napako 1,75 ml/min. Obe enačbi z veliko natančnostjo podata ocene GF v razponu 15–75 ml/min/1,73m² in verjetno tudi pri GF nad 90 ml/min/1,73m². Ker je bil izračun opravljen pri skupini otrok z GF do 75 ml/min/1,73m², pri izračunu s tema enačbama kot višje vrednosti navajajo > 75 ml/min/1,73m².

Leta 2012 so enačbo popravili za nefelometrično metodo merjenja cistatina C:

$$oGF = 39,8 * \left(\frac{višina}{Skreat/88,4} \right)^{0,456} * \left(\frac{1,8}{ScistC} \right)^{0,418} * \left(\frac{30}{Surea} \right)^{0,079} * 1,076^{moški} * \left(\frac{višina}{1,4} \right)^{0,179}$$

Enote: oGF – ml/min/1,73m²; telesna višina – m; serumski kreatinin (S-kreat) – µmol/l; serumski koncentracija uree (Surea) – mg/dl; serumski koncentracija cistatina C (ScistC) – mg/l.

Cistatin C

Cistatin C je beljakovina iz skupine cisteinskih proteaznih inhibitorjev. Nastaja v vseh jedrnih celicah s stalno hitrostjo in ima majhno molekularno maso. Nahaja se v glavnem v zunajceličnih tekočinah, tj. v krvi, likvorju in semenski tekočini. V glomerulih se filtrira, v tubulih pa se ne secernira, ampak se v proksimalnih tubulih popolnoma resorbira in razgradi. Zato ne prehaja več v krvni obtok in je tako primeren endogeni označevalec za oceno GF. Za razliko od serumski koncentracije kreatinina na cistatin C ne vplivajo starost, spol, mišična masa, telesna sestava, vnetni procesi ali prehrana (5).

Serumska koncentracija cistatina C je ob odsotnosti ledvične bolezni povečana pri bolnikih z jetrno boleznijo, boleznimi ščitnice in pri zdravljenju z glukokortikoidi (5). Ker se v ledvicah razgradi, ga v seču ne najdemo in izračun ledvičnega očistka ni mogoč. Raven cistatina C pri zdravih odraslih je 0,8–1 mg/l (30), v raziskavah na vzorcu 291 otrok pa so dokazali, da otroci dosežejo raven odraslih pri starosti eno leto (31).

Za oceno GF z ravni cistatina C je bilo objavljenih več enačb, v nekaterih že omenjenih pa se raven serumski cistatina C uporablja skupaj z ravni serumski kreatinina za oceno GF:

CKiD-2012, Schwartz in sod. (32) $oGF = 70,69 * (ScistC^{-0,931})$

Zapitelli in sod. (33) $oGF = 75,94 * (ScistC^{-1,17})$

Filler in sod. (34) $oGF = 91,62 * (ScistC^{-1,123})$

Enote: serumski raven cistatina C (ScistC) – mg/l.

Glede na navedene enačbe je jasno, da gre v vseh primerih za matematične izpeljave izmerjenih GF. Ocenjene GF s cistatinom C so bolj natančne pri otrocih, mlajših od dveh let, kot z uporabo kreatinina. Enačbe se razlikujejo tudi zaradi različnega časa nastanka in zato med njimi ni standardiziranega določanja cistatina C (7).

V UKC Maribor so opravili raziskavo za oceno GF pri novorojenčkih, ki upošteva tudi ultrazvočno izmerjen volumen ledvic (35):

$$oGF = [(Vol-t/BSA)/ScistC]/1,73$$

pri čemer velja: Vol-t – skupni volumen ledvic; BSA – površina telesa, ScistC – serumski raven cistatina C v mg/l.

ZAKLJUČEK

Vrednost GF lahko natančno določimo z merjenjem GF z eksogenimi snovmi, ki so zlati standard. V zadnjem času radioaktivne označevalce vse bolj zamenjuje neionizirajoči označevalec ioheksol. V UKC Maribor vrednost GF določamo z ioheksolom tako pri otrocih kot odraslih, v večini s petimi odvzemi krvi, v izdelavi pa so protokoli z manjšim številom odvzemov. Merjenje GF z ioheksolom je na naši kliniki dobrodošla novost, ki nam pomaga pri oceni napredovanja KLB.

Ocena GF na podlagi serumski ravni kreatinina je že vpeljana v laboratorijski sistem, pri določanju serumski cistatina C pa upoštevamo referenčne vrednosti. Natančno določanje z eksogenimi označevalci je pomembno predvsem za oceno napredovanja KLB pri otrocih, ki praviloma v zgodnjem poteku ne kaže drugih kliničnih znakov.

LITERATURA

1. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1999–2009.
2. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdige KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100: S1–276.
3. Weaver DJ, Somers MJG, Martz K, Mitsniefes MM. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 2319–30.
4. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1839–48.
5. Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš A, et al, eds. Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; 2014.
6. Gorenjak M, Bratoz S, Mesko-Brguljan P, Homsak E, Avbersek-Luznik I. Dolocitev kreatinina in ocena glomerulne filtracije. Ljubljana: Slovensko združenje za klinično kemijo; 2009.
7. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 249–63.
8. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1832–43.
9. DuBois D, DuBois EF. Fifth paper. The measurement of the surface area of man. *Arch Intern Med.* 1915; XV: 868–81.
10. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978; 93: 62–6.
11. Arant BS, Edelmann CM, Spitzer A. The congruence of creatinine and inulin clearances in children: use of the Technicon AutoAnalyzer. *J Pediatr.* 1972; 81: 559–61.
12. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens.* 1999; 17: 309–17.

13. Swinkels DW, Hendriks JC, Nauta J, de Jong MC. Glomerular filtration rate by single-injection inulin clearance: definition of a workable protocol for children. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37: 60–6.
14. Nilsson-Ehle P. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate: 15 years' experience in clinical practice. *EJIFCC.* 2001; 13: 48–52.
15. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 629–37.
16. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, Warady B, Muñoz A. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2006; 69: 2070–7.
17. Niculescu-Duvaz I, D'Mello L, Maan Z, Barron JL, Newman DJ, Dockrell MEC, et al. Development of an outpatient finger-prick glomerular filtration rate procedure suitable for epidemiological studies. *Kidney Int.* 2006; 69: 1272–5.
18. Tøndel C, Salvador CL, Hufthammer KO, Bolann B, Brackman D, Bjerre A, et al. Iohexol plasma clearance in children: validation of multiple formulas and single-point sampling times. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 683–96.
19. Salvador CL, Tøndel C, Rowe AD, Bjerre A, Brun A, Brackman D, et al. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34: 301–11.
20. Staples A, Wong C, Schwartz GJ. Iohexol-measured glomerular filtration rate in children and adolescents with chronic kidney disease: a pilot study comparing venous and finger stick methods. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34: 459–64.
21. Wang B, Wu Y, Qin Y, Gong M, Shi X, Jing H, et al. Application of plasma clearance of iohexol in evaluating renal function in Chinese children with chronic kidney disease. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2015; 37: 171–8.
22. Ng DK, Schwartz GJ, Warady BA, Furth SL, Muñoz A. Relationships of measured iohexol GFR and estimated GFR with CKD-related biomarkers in children and adolescents. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70: 397–405.
23. Salvador CL, Tøndel C, Mørkrid L, Bjerre A, Brun A, Bolann B, et al. Glomerular filtration rate measured by iohexol clearance: a comparison of venous samples and capillary blood spots. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015; 75: 710–6.
24. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J.* 2016; 9: 682–99.
25. Berg UB, Bäck R, Celsi G, Halling SE, Homberg I, Krmar RT, et al. Comparison of plasma clearance of iohexol and urinary clearance of inulin for measurement of GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 55–61.
26. Tøndel C, Bolann B, Salvador CL, Brackman D, Bjerre A, Svarstad E, et al. Iohexol plasma clearance in children: validation of multiple formulas and two-point sampling times. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 311–20.
27. Warwick J, Holness J. Measurement of glomerular filtration rate. *Semin Nucl Med.* 2022; 52: 453–66.
28. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2473–83.
29. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58: 259–63.
30. Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1777–85.
31. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 71–5.
32. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady B, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012; 82: 445–53.
33. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 221–30.
34. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 981–5.
35. Treiber M, Pečovnik Balon B, Gorenjak M. A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30: 1297–305.

Avtor za dopisovanje:

asist. Sonja Golob Jančič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: sonja.golob.jancic@gmail.com

PEDIATRIČNI BOLNIK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO – OSNOVNO DIAGNOSTICIRANJE

THE PAEDIATRIC PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE – BASIC DIAGNOSTIC WORK-UP

Tjaša Hertiš Petek ^{1,2}, Tadej Petek ^{1,2}, Nataša Marčun Varda ^{1,2}

¹ Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen (KLB) v otroštvu je opredeljena s funkcijsko ali strukturno okvaro ledvic, ki traja vsaj tri mesece in ne glede na osnovno bolezen. Za opredelitev stopnje KLB se zanašamo na določanje serumskih označevalcev ledvične funkcije in jih primerjamo z normalnimi vrednostmi za referenčno populacijo. Primarni pediater ima na voljo številne metode osnovnega diagnosticiranja KLB v otroški dobi. Z anamnezo in kliničnim pregledom, antropometričnimi meritvami, meritvijo krvnega tlaka, odvzemom vzorca seča na preiskavo s testnim lističem, določitvijo serumskega kreatinina in izračunom ocene glomerulne filtracije, hemogramom z retikulociti, vnetnimi parametri in hitrostjo sedimentacije, serumskimi elektroliti ter določitvijo kislinno-bazičnega stanja lahko ocenimo zaplete ledvične okvare ter potrebo po nadaljnjih preiskavah. Na sekundarni ravni razširimo laboratorijske preiskave krvi in seča glede na stopnjo KLB. V 24-urnem zbirku seča določimo stopnjo proteinurije, ob najdbi opredelimo njen izvor in v urinskem sedimentu ocenimo morebiten dismorfizem eritrocitov ali druge, patološke najdbe. Od serumskih preiskav ponovno določimo vrednosti elektrolitov in ledvičnih retentov, opredelimo endogeni klirens kreatinina, odvzamemo 25-OH vitamin D in intaktni paratiroidni hormon ter opredelimo zaloge železa in lipidogram. Pri otrocih s KLB opravimo ultrazvočno preiskavo sečil in jo glede na verjeten vzrok po potrebi razširimo z ostalimi preiskavami. Ob klinični indikaciji opravimo biopsijo ledvic. Z opisanimi preiskavami določimo stopnjo KLB, opredelimo njen vzrok in prisotnost sekundarnih zapletov ter omogočimo zgodnjo prepoznavo in zdravljenje bolezni, ki lahko vodi v pomembno obolevnost in slabšo kakovost življenja v odraslosti.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, otroci, diagnosticiranje, laboratorijske preiskave, slikovne metode.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) in childhood is defined as renal functional or structural impairment lasting at least three months, regardless of the underlying disease. In children, we rely on the determination of serum markers of renal function to determine CKD stages and compare them with normal values for the reference population. Many methods for the basic diagnostic work-up of CKD in childhood are available to the primary paediatrician. With the patient history and clinical examination, anthropometric measurements, blood pressure readings, urine sample collection for test strip examination, serum creatinine determination and calculation of the glomerular filtration rate, haemogram with reticulocytes, inflammatory parameters and sedimentation rate, serum electrolytes and determination of acid-base balance, secondary complications of renal impairment and the need for further investigations can be assessed. At the secondary level, blood and urine laboratory tests are expanded according to the level of CKD. The 24-hour urine collection is used to determine the degree of proteinuria, and we also try to determine its origin as well as to assess possible erythrocyte dysmorphism or other pathological findings in the urine sediment. Serum creatinine and electrolytes are repeated, endogenous creatinine clearance is determined, and levels of 25-OH vitamin D, intact parathyroid hormone, iron stores and lipid values are measured. Children with CKD undergo an ultrasound examination of the urinary tract and, if necessary, other examinations according to the probable cause. A kidney biopsy is sometimes necessary. The results of the above examinations enable the determination of the level of CKD, its cause and the presence of secondary complications as well as the early identification and treatment of a disease that can lead to significant morbidity and poorer quality of life in adulthood.

Key words: chronic kidney disease, children, diagnostic work-up, laboratory investigations, imaging methods.

UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) se lahko razvije že pri otrocih in mladostnikih, čeprav je izrazito manj pogosta kot pri odraslih (1). Pojavnost (incidenca) KLB se je sicer pri otrocih in mladostnikih v zadnjih desetletjih povečala (2) in je kot bolezen postala pomemben zdravstveni problem (1).

Vzroki KLB so pri otrocih drugačni kot pri odraslih. Predvsem pri mlajših otrocih so glavni vzrok prirojene razvojne nepravilnosti ledvic in okužbe zgornjih sečil s pridruženo obstruktivno uropatijo ali vezikoureternim refluksom ali brez njiju. V puberteti se začnejo pogostejše pojavljati tudi glomerulonefritisi (GN), kar je podobno kot pri odraslih, pri katerih sta poleg GN najpogostejša vzroka KLB sladkorna bolezen in visok krvni tlak (1).

Za KLB je značilen nepopravljivi upad ledvične funkcije, ki pri nekaterih bolnikih postopno vodi do končne ledvične odpovedi (KLO) (2,3). Natančneje KLB opredelimo kot funkcijsko ali strukturno okvaro ledvic, ki traja vsaj tri mesece ne glede na osnovno bolezen (1,4–7). Za funkcionalno ledvično okvaro je značilno trajno zmanjšanje ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (OGF), vztrajajoče povečano izločanje beljakovin s sečem ali oboje (1,4).

Po priporočilu skupine za diagnosticiranje in klasifikacijo bolezni ledvic KDIGO (*angl.* The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) diagnosticiranje KLB temelji na izpolnjevanju enega naslednjih kliničnih meril (4): a) stopnja glomerulne filtracije OGF manj kot 60 ml/min/1,73 m² telesne površine vsaj tri mesece s posledicami za zdravje, ne glede na to, ali so prisotni drugi označevalci KLB, ali b) OGF več kot 60 ml/min na 1,73 m² telesne površine z dokazi o strukturnih poškodbah ali drugih označevalcih funkcionalnih ledvičnih nepravilnosti, vključno s proteinurijo, ledvičnimi tubulnimi motnjami ali patološkimi nepravilnostmi, ki so vidne v histološkem preparatu ali s slikovnimi preiskavami. V to kategorijo sodijo tudi bolniki z delujočimi presadki ledvic (4).

Zgornja definicija ne velja za otroke, mlajše od dveh let, ker imajo glede na telesno površino že sicer nizko vrednost OGF. Pri njih za odkrivanje ledvične okvare raje izračunamo OGF na podlagi vrednosti serumskega kreatinina in jo primerjamo z normalnimi vrednostmi za starost (3,8).

Glede na OGF lahko KLB razvrstimo v pet stopenj (1,7,9). Dodatno lahko pri razvrščanju upoštevamo tudi način zdravljenja (dializa, stanje po presaditvi) (1). Stopnje KLB so v zadnjem času dodatno razdelili na podstopnje, ki jih navaja KDIGO. Ta razdelitev velja za KLB pri otrocih, starejših od dveh let. Tveganje za napredovanje KLB in njenih zapletov opredeljuje na podlagi vrednosti OGF, ki jo

uporabljamo za načrtovanje zdravljenja (4):

- G1 – normalna OGF (≥ 90 ml/min/1,73 m²);
- G2 – OGF 60–89 ml/min/1,73 m²;
- G3a – OGF 45–59 ml/min/1,73 m²;
- G3b – OGF 30–44 ml/min/1,73 m²;
- G4 – OGF 15–29 ml/min/1,73 m²;
- G5 – OGF manj kot 15 ml/min/1,73 m² (KLO).

Strukturne in morfološke okvare lahko opredelimo s slikovnimi preiskavami ali patohistološko analizo ledvičnega tkiva (1).

DIAGNOSTICIRANJE

Otroke s KLB lahko odkrijemo ob obravnavi kliničnih težav, kot so okužbe sečil, bolečine v trebuhu ali ledveno, nizka rast, slabokrvnost, povišan krvni tlak (1). Pozorni moramo biti tudi na dejavnike tveganja (Tabela 1) in pridružena stanja v povezavi s KLB, kot so sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni in sistemske bolezni (npr. sistemski eritematozni lupus) (10).

Tabela 1: Dejavniki tveganja za prisotnost kronične ledvične bolezni (1,10).

Družinska anamneza	Pridružene bolezni in najdbe
• bolezni ledvic v družini	• poliurija • polidipsija • sekundarna enureza • predhodna epizoda akutne ledvične odpovedi • povišan krvni tlak • ponavljajoči se ledvični kamni
Perinatalno in zgodnje otroško obdobje	
• prezgodnji porod • slaba linearna rast • prirojene anomalije ledvic in sečil (<i>angl.</i> congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT)	• okužbe sečil • nefrokalcinoza • nepojasnjena anemija • motnje tekočinskega ravnovesja in elektrolitov • hematurija in/ali proteinurija

Tudi v klinično nemih primerih lahko že zgodnje stopnje KLB diagnosticiramo z anamnezo, kliničnim pregledom in relativno enostavnimi rutinskimi laboratorijskimi preiskavami (1).

Anamneza in klinični pregled

Če osnovna anamneza razkrije dejavnike tveganja ali simptome, sumljive za KLB, moramo anamnezo razširiti in jo usmeriti. Pomembni podatki so starost ob pojavu simptomov, trajanje težav in prisotnost dodatnih dejavnikov tveganja za KLB (npr. pozitivna družinska anamneza KLB pri otroku z nepojasnjeno anemijo) (Tabela 1) (8).

KLB je v začetku pogosto klinično nema (I. in II. stopnja oz. G1 do G2), čeprav bi jo z analizo seča ali merjenjem krvnega tlaka že morda lahko zaznali. Z napredovanjem KLB (III. do V. stopnja oz. G3 do G5) se začnejo pojavljati klinični simptomi, znaki in zapleti, a ne pri vseh bolnikih (3) (Tabela 2).

Klinični pregled otroka s sumom na KLB mora vključevati spremljanje rasti, meritve krvnega tlaka, oceno morebitne bledice kože in/ali sluznic, usmerjen pregled srčno-žilnega sistema ter pregled udov za oceno prisotnosti deformacij kosti in edemov (8).

Tabela 2: Prezentacija bolezni glede na stopnjo kronične ledvične bolezni (8).

Stopnja kronične ledvične bolezni (KLB)	Prezentacija
zgodnja stopnja KLB (G1 in G2)	• večinoma brez simptomov • povišana vrednost serumskega kreatinina glede na starost • proteinurija, hematurija ali motnja koncentracijske sposobnosti ledvice • patološki izvid slikovnega diagnosticiranja • anemija in pomanjkanje vitamina D (8,11,12)
srednja stopnja KLB (G3a in G3b)	dodatno: • slabša rast • metabolna acidoza • povišan krvni tlak • znižana mineralna kostna gostota (8)
napredovala stopnja KLB in končna ledvična odpoved (KLO) (G4 in G5)	poslabšanje težav in napredovanje v: • resne elektrolitske motnje (npr. hiperkalemija) • šibkost, utrujenost, neješčnost ali bruhanje • volumnsko preobremenitev • srčno-žilne bolezni (npr. hipertrofija levega prekata, perikarditis) • periferno nevropatijo • nenormalnosti v delovanju osrednjega živčnega sistema (npr. slabša koncentracija, letargija, epileptični napadi in koma) • vsaj eno pridruženo dermatološko stanje (pri približno 50–100 % bolnikov s KLO) (3,8)

Pri opredelitvi kliničnih najdb KLB si lahko pomagamo s poznavanjem etiologije, saj so odvisne od osnovne patologije, ki je bodisi neglomerulna ali glomerulna bolezen

ledvic. Pri glomerulni bolezni ledvic gre v večini za prirojene anomalije ledvic in sečil (*angl.* congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) z značilnimi spremembami tubulointersticijskega prostora. Približno 60 % KLB v otroštvu je posledica prirojenih anomalij ledvic. Običajno se KLB pri neglomerulni bolezni ledvic kaže samo s subtilnimi znaki, npr. z motnjo koncentriranja urina, s poliurijo in nikturijo ali s slabšo rastjo (8).

Po drugi strani je ob glomerulni bolezni ledvic lahko prisotna izrazita klinična slika. Značilna sta obarvanje urina v barvi čaja ali „kokakole“ (eritrocitni cilindri kažejo na glomerulonefritis) in proteinurija, ki je dober biomarker KLB (13). Edemi so lahko posledica nefrotske proteinurije ali preobremenjenosti s tekočino (zaplet KLB). Prav tako so lahko prisotni povišana koncentracija serumskega kreatinina in krvni tlak, normiran glede na starost, ter drugi znaki, povezani s sekundarnim glomerulonefritsom (npr. pri lupusnem nefritisu ali granulomatozi s poliangiitisom), kot so zvišana telesna temperatura, artritis, izpuščaj in/ali težave s pljuči (3,8).

Na izraženost simptomov ali znakov vpliva tudi resnost ledvične okvare (Tabela 2). Pri nekaterih bolnikih opazimo tudi dismorfne značilnosti ali druge telesne posledice genetske motnje, ki je povezana z anomalijami ledvic in posledično KLB (npr. dedni nefritis v sklopu Alportovega sindroma, cistinoza) (8).

Najpogostejši zapleti KLB so srčno-žilne bolezni, povišan krvni tlak, slabokrvnost, proteinurija, zaostanek v rasti, motnje presnove mineralov in kosti, metabolna acidoza, natriurija in hiperkalemija (1). Možni so lahko tudi zapleti v smislu endokrinih motenj, dislipidemije ter motnje elektrolitov in tekočinskega ravnovesja, pa tudi zapleti zaradi zmanjšanja očistka ledvic s posledično uremijo (8) (Tabela 1).

Laboratorijske preiskave

Zelo uporabne preiskave za diagnosticiranje KLB so rutinske laboratorijske preiskave, kot sta pregled nativnega seča in OGF (1,3). Pri otrocih za OGF najpogosteje uporabljamo Schwartzovo formulo (1). Sicer obstaja več metod za OGF, katerih opis presega obseg tega prispevka.

Anemija je pomembna in pogosta klinična najdba pri KLB. Odvzem kompletne krvne slike je zaželen že pri začetni obravnavi pa tudi kasneje med sledenjem bolezni (3,8).

Pomembno je, da določimo vrednosti serumskega kreatinina in elektrolitov, opredelimo kislinско-bazično ravnovesje, opravimo analizo seča in količinsko določimo beljakovine v seču z razmerjem med beljakovinami in

kreatininom v seču. Dodatno se odločimo tudi za določitev ravni serumskega kalcija, fosfata, 25-hidroksivitamina D in paratiroidnega hormona (8) (Tabela 3).

Za ledvično okvaro je značilna proteinurija, ki jo najbolje izmerimo s kvantitativnim določanjem beljakovin v 24-urnem zbirku seča, lahko pa tudi okvirno s testnimi lističi. Smiselno je določiti tudi razmerje med proteini in kreatininom (*angl.* protein-creatinine ratio, PCR) ali razmerje med albuminom in kreatininom v enkratnem vzorcu urina (*angl.* albumin-creatinine ratio, ACR). Količina in sestava beljakovin v seču nam pomagata pri boljši opredelitvi ledvične bolezni (1).

Pri pregledu seča ocenjujemo tudi barvo, specifično težo in vrednost pH ter prisotnost glukozurije, piurije, hematurije, bakteriurije in kristalurije ter cilindrov in/ali epitelnih celic (1).

Tabela 3: Ocena napredovanja in zapletov kronične ledvične bolezni z laboratorijskimi preiskavami (8).

Ocena napredovanja in zapletov kronične ledvične bolezni (KLB)	Laboratorijske preiskave za opredelitev KLB
elektrolitske motnje	• metabolna acidoza • hiperkalemija/hipokalemija • hiperfosfatemija • hipokalcemija
anemija	• kompletna krvna slika (velikost eritrocitov z značilno normocitno, normokromno anemijo) • število retikulocitov • stanje zalog železa: serumsko železo, vezavna sposobnost za železo (<i>angl.</i> total iron binding capacity, TIBC), serumski feritin, delež nasičenosti transferina • serumski raven vitamina B12 in folata
motnje v presnovi mineralov in kosti	• serumski kalcij • serumski fosfat • serumski 25-hidroksivitamin D • serumski raven intaktnega paratiroidnega hormona
lipidni profil	• celokupni holesterol • holesterol lipoproteinov nizke gostote (LDL-C) • holesterol lipoproteinov visoke gostote (HDL-C) • trigliceridi (TG)

Dodatne preiskave

Slikovne in funkcionalne preiskave

Ultrazvočna (UZ) preiskava ledvic in sečil je zaradi dostopnosti postala rutinska preiskava za opredelitev morfologije ledvic (1,8). Po potrebi lahko kasneje opravimo tudi vrsto usmerjenih laboratorijskih in slikovnih preiskav, vključno z ledvično biopsijo (1).

UZ preiskava ledvic in sečil je zaradi neškodljivosti in neinvazivnosti običajno prva metoda slikovnega diagnosticiranja pri otrocih s sumom na KLB. Z njo ocenimo velikost in strukturo ledvic. Poleg tega lahko z UZ diagnosticiramo nekatere vzroke KLB, kot so cistična ledvična bolezen, hipoplazija ledvic, obstruktivna bolezen itd. (3,8,14–16).

Poleg UZ ledvic, ki je dandanes najpogosteje uporabljena slikovna preiskava, lahko v nekaterih primerih uporabljamo **magnetnoresonančno slikanje (MRI)**, izjemoma tudi **računalniško tomografijo (CT)**. Njuna prednost je boljša ločljivost ali prikaz struktur kot pri ultrazvočni preiskavi. Za dodatno razjasnitev ali razmejitev nepravilnosti se lahko poslužimo tudi **ledvične angiografije in funkcionalnega slikanja z magnetno resonanco (fMRI)**, medtem ko **intravenske pielografije** praktično ne uporabljamo več (8).

Mikcijsko cistouretrografijo (MCUG) uporabljamo za odkrivanje vezikoureternega refluksa pri bolniku s hidronefrozo ali s ponavljajočimi se okužbami sečil. Z MCUG lahko diagnosticiramo tudi prisotnost posterioorne valvule sečnice ali pridobimo druge informacije o strukturi in funkciji sečnega mehurja in ledvičnih izvodil (8).

Ledvično scintigrafijo uporabljamo za oceno funkcijskega doprinosa posamezne ledvice in za odkrivanje žariščnih nenormalnosti ledvic ter zapore sečil kot tudi njihove umeščenosti. Izbira izotopa in spremljajočega zdravila (npr. furosemda) je odvisna od klinične prakse in cilja preiskave (8).

Retrogradno pielografijo uporabljamo za boljše diagnosticiranje in za odpravljanje obstrukcije sečil. V zadnjem času to vrsto preiskave izpodrivajo druge preiskave. Pred pielografijo priporočamo posvet z urologom (3).

Ledvična biopsija

Biopsijo ledvic pogosto opravimo pri bolnikih s sumom na glomerulonefritis ali vaskulitis in pri bolnikih s sicer nepojasnjeno KLB ali akutno ledvično odpovedjo (ALO) (3,8). Če ima otrok majhne, skrčene ledvice, biopsija ledvice za postavitev diagnoze KLO ni potrebna (3).

V primeru zelo napredovale KLB (stopnja G5) z biopsijo ledvic pogosto zaradi prisotnosti difuzne segmentne ali globalne glomerulne skleroze in hude tubulointersticijske fibroze ter atrofije pogosto ne moremo več ugotoviti etiologije KLB (3,8).

Vzorci tkiva, pridobljene z biopsijo ledvic, običajno ocenimo s svetlobnim mikroskopiranjem, imunofluorescenčnim barvanjem in elektronskim mikroskopiranjem. Rezultati so lahko koristni pri diagnosticiranju vzroka KLB in nam pomagajo pri usmerjanju izbire zdravljenja. Če končna diagnoza ni mogoča, z biopsijo ledvic pogosto izključimo druge diferencialnodiagnostično možne bolezni. Rezultati biopsije zagotavljajo tudi podatek o resnosti bolezni, vključno z ugotavljanjem morebitne popravljivosti obstoječih nepravilnosti in stopnje intersticijske fibroze, ki v splošnem ni reverzibilna (8).

ZAKLJUČEK

KLB v otroštvu moramo prepoznati zgodaj in tako preprečiti ali vsaj upočasniti njeno napredovanje v KLO. Diagnosticiranje temelji na osnovnih serumskih in urinskih preiskavah, ki so dostopne zdravniku na primarni ravni, za dodatno opredelitev vzroka in zapletov bolezni pa se poslužujemo usmerjenih laboratorijskih in slikovnih metod. Dobro poznavanje osnov diagnosticiranja KLB je temelj uspešne prepoznavne in vodenja bolnikov.

LITERATURA

- Meglič A, Novljan G. Bolezni sečil. In: Kržičnik C, ed. Pediatrija. Ljubljana: DZS; 2014.
- Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66 (1 Suppl 1): Svi, S1–305.
- Gulati S. Chronic kidney disease in children. *Medscape*; 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>.
- KDIGO. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.
- Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: S66–70.
- 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): S1–266.
- KDOQI Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53 (3 Suppl 2): S11–104.
- Warady BA, Weidemann DK. Chronic kidney disease in children: definition, epidemiology, etiology, and course. *UpToDate*; 2021 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-definition-epidemiology-etiology-and-course>.
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003; 111: 1416–21.
- Martinez YV, Benett I, Lewington AJP, Wierzbicki AS. Chronic kidney disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2021; 374: n1992.
- Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int.* 2006; 70: 585–90.
- Filler G, Huang SH, Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50: 2081–91.
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50: 169–80.
- Konuş OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbaş G, Celik H, Işık S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *Am J Roentgenol.* 1998; 171: 1693–8.
- Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL. Sonographic assessment of renal length in normal children. *Am J Roentgenol.* 1984; 142: 467–9.
- Kadioglu A. Renal measurements, including length, parenchymal thickness, and medullary pyramid thickness, in healthy children: what are the normative ultrasound values? *Am J Roentgenol.* 2010; 194: 509–15.

Avtor za dopisovanje:

Tjaša Hertiš Petek, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: tjasa.hertis.petek@ukc-mb.si

NEKATERE NOVEJŠE PREVENTIVNE IN DIAGNOSTIČNE METODE PRI OBRAVNAVI OTROK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

SOME NEWER PREVENTIVE AND DIAGNOSTIC METHODS IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen pri otrocih vpliva na več organskih sistemov. Glede na dolgoročni učinek zmanjšane ledvične funkcije je bistvenega pomena spremljanje srčno-žilnega in kostnega tveganja. Na obeh področjih je pravočasno zdravljenje bistvenega pomena za preprečevanje posledic v odraslosti, a v otroški dobi včasih težko presodimo, kdaj je potrebno pričeti z zdravljenjem. V ta namen raziskujejo nove diagnostične možnosti ocene tveganja razvoja zapletov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Z vidika srčno-žilnega tveganja prednjači iskanje optimalnega kazalnika oziroma skupine optimalnih kazalnikov subklinične ateroskleroze, ki je skupni imenovalac srčno-žilnih in ledvičnih bolezni. V okviru kostnega zdravlja iščejo algoritem, preko katerega bi najlažje ocenili tveganje in spremljali otroke z ledvično mineralno kostno boleznijo. Raziskujejo tudi uporabo novejših zdravil, ki jih uporabljajo pri odraslih bolnikih, a so pri otrocih izkušnje z njimi žal omejene.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, preprečevanje, srčno-žilni dejavniki tveganja, mineralna kostna bolezen.

ABSTRACT

Chronic kidney disease in children affects several organ systems. Given the long-term effect of reduced renal function, monitoring cardiovascular and bone risk is essential. In both, timely treatment is essential to prevent sequelae in adulthood, though, in childhood, it is sometimes difficult to judge when treatment should be initiated. For this reason, some new diagnostic options for assessing the risk of complications in patients with chronic kidney disease are being explored; they will be briefly presented in this paper. From the point of view of cardiovascular risk, the search for the optimal, or rather the group of optimal, markers of subclinical atherosclerosis, the common denominator for cardiovascular and renal diseases, is at the forefront. In the field of bone health, an algorithm is being sought that would most easily assess the risk and monitor children with mineral bone disease. The use of newer drugs, which are used in adult patients, is also being investigated, but experience in children is limited.

Key words: chronic kidney disease, prevention, cardiovascular risk factors, mineral bone disease.

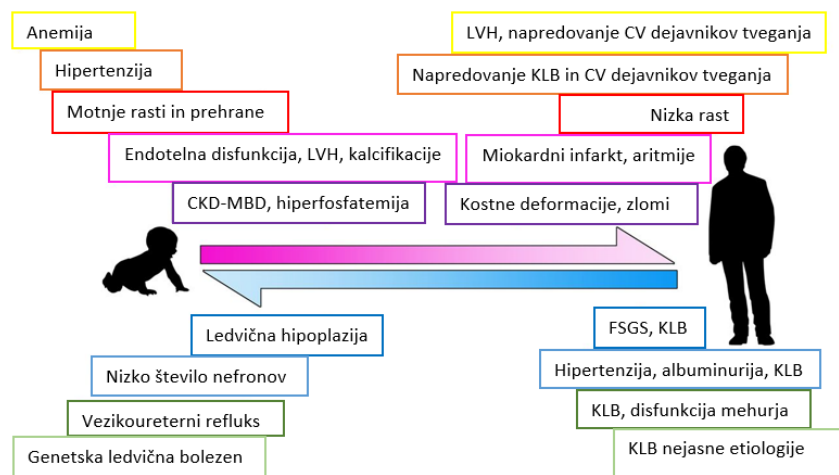
UVOD

Kronična ledvična bolezen je v otroštvu edinstvena in zahtevna bolezen z zapleti, ki ne vplivajo le na otroka, ampak tudi na osebo, v katero bo otrok odrasel. Edinstveno dinamiko kronične ledvične bolezni v otroštvu in odraslosti prikazujemo na Sliki 1 (1).

Pediatrični nefrologi potrebujejo globalno vizijo svojih bolnikov, ne glede na to, ali je bolnik s kronično ledvično boleznijo otrok ali odrasla oseba – prvi s pogledom v prihodnost, drugi s pogledom v preteklost (1).

S pogledom v prihodnost pediatričnih nefroloških bolnikov v prispevku predstavljamo novejša preventivna

in diagnostične metode pri obravnavi otrok s kronično ledvično boleznijo predvsem z vidika srčno-žilnih zapletov in ledvične mineralne kostne bolezni. Prikazane metode delno že uporabljamo pri kliničnem delu, a je njihov pomen nejasen, medtem ko nekaterih od prikazanih metod v kliničnem okolju še ne uporabljamo.



Slika 1: Klinični zapleti kronične ledvične bolezni – dvojna perspektiva. Slika prikazuje ujemanje med kliničnimi značilnostmi in zapleti kronične ledvične bolezni z nastankom v otroštvu (levo, zgoraj) ter relativnimi posledicami v odraslem življenju (desno, zgoraj). Po drugi strani lahko klinične in laboratorijske izvide ledvične bolezni pri odraslih (desno, spodaj) pojasnimo s funkcionalnimi in/ali strukturnimi nepravilnostmi ledvic, ki so že obstajale v otroštvu (levo, spodaj), a so bile zaradi brezsimptomne klinične slike morda spregledane ali premalo diagnosticirane.

Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen; GH-IGF-1 – rastni hormon in inzulinu podoben rastni dejavnik 1; LVH – hipertrofija levega prekata; CKD-MBD – s kronično ledvično boleznijo povezana mineralna kostna bolezen; CV – srčno-žilni; FSGS – žariščna segmentna glomeruloskleroza.

NOVEJŠE PREVENTIVNE IN DIAGNOSTIČNE METODE SRČNO-ŽILNIH DEJAVNIKOV TVEGANJA PRI OBRAVNAVI OTROK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

V poglavju predstavljamo metode, s katerimi želimo opredeliti prezgodnjo ali pospešeno aterosklerozo pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, da bi pravočasno preprečili nastanek srčno-žilnih bolezni in zapletov.

Meritev debeline intime medije karotidne arterije

Debelino intime medije karotidne arterije izmerimo z ultrazvočno preiskavo. Je namreč subklinični kazalnik ateroskleroze in ima napovedno vrednost pri odraslih, medtem ko je pri otrocih njena napovedna vrednost manj izrazita. V kliničnem okolju jo uporabljamo že vsaj petnajst let in je pri odraslih uveljavljena metoda, medtem ko pri otrocih še ni rutinska in še vedno predmet raziskovanja. Opravili so več raziskav, v katerih so dokazovali povezavo med debelino intime medije karotidne arterije in debelostjo pri fantih, ne pa s pozitivno družinsko anamnezo srčno-žilnih bolezni (2). Dokazali so povezavo z družinsko hiperholesterolemijo (3) in arterijsko hipertenzijo (4), pri otrocih tudi regresijo debeline intime medije po normalizaciji krvnega tlaka in presnovnih dejavnikov. Ključna težava pri rutinski uporabi je

standardizacija metode ter intraoperabilna in interoperabilna primerljivost (4). Zadebelitev intime medije karotidne arterije so jasno dokazali pri mladih odraslih, pri katerih je kronična ledvična bolezen nastopila že zgodaj v otroštvu, in zgodnjo potrebo po nadomestnem ledvičnem zdravljenju (5). Celokupno pa na debelino intime medije pomembno vplivajo tudi trajanje bolezni, krvni tlak, koncentracija maščob in drugi presnovni dejavniki tveganja (6). Za pravočasno odkrivanje morebitnih sprememb priporočajo periodično oceno stanja žil (6).

Hitrost pulznega vala

Lastnosti žil lahko ocenimo tudi z merjenjem hitrosti pulznega vala. Pulzni val je njegovo širjenje skozi arterije ob sistoli, ki se razširja in odbija na razcepiščih, kar s seboj nosi informacije o elastičnosti žilne stene. Večja kot je hitrost pulznega vala, manj je arterija elastična, kar uporabljamo za posredno oceno subklinične ateroskleroze (7). Pri otrocih je meritev že precej raziskana, saj so dokazali, da imajo otroci s srčno-žilnimi dejavniki tveganja večjo hitrost pulznega vala. Ni pa še v rutinski uporabi in nadaljnje raziskave še potekajo (8,9). Izsledki raziskav hitrosti pulznega vala pri otrocih s kronično ledvično boleznijo kažejo na večji pomen drugih dejavnikov, kot sta starost in krvni tlak. Ugotavljajo, da ocena glomerulne filtracije ni povezana s hitrostjo pulznega vala (10), medtem ko so vrednosti hitrosti pulznega vala višje pri otrocih s končno ledvično boleznijo v primerjavi s kontrolno skupino (11).

Metoda zaradi zamudnosti preiskave ter potrebnega znanja in izkušenj za zagotavljanje kakovostnih meritev še vedno ni v rutinski uporabi. Merjenje je pri otrocih bolj zahtevno zaradi artefaktov, ki jih povzročajo med gibanjem, in zaradi vse več debelosti (12).

Ultrazvočna elastografija

Ultrazvočna elastografija je ultrazvočna tehnika, s katero ocenjujemo elastičnost tkiv. Elastičnost tkiv je fizikalna lastnost tkiva, da po odstranjeni sili povrne obliko. Ultrazvočna elastografija je torej metoda, pri kateri z ultrazvočno sondo dovajamo zunanjo silo in nato opazujemo odgovor tkiva. Z ultrazvočno elastografijo se odpira nov spekter uporabe ultrazvoka – v zadnjih letih namreč pospešeno raziskujejo uporabo ultrazvočne

elastografije na različnih področjih, predvsem pri raziskovanju ocenjevanja stopnje fibroze jeter, elastičnosti ledvic, razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji, kostno-mišičnem sistemu in drugimi posameznimi področji (13). Metodo uporabljamo predvsem za določanje fibroze v sklopu jetrne bolezni različne etiologije. Z vidika srčno-žilnih dejavnikov tveganja bi bila uporabna z vidika ocenjevanja stopnje steatoze oziroma fibroze pri bolnikih z debelostjo (14). Z ultrazvočno elastografijo lahko ocenjujemo tudi togost ledvic. Raziskujejo tudi njeno uporabo na področju kronične ledvične odpovedi, ki v razvitem svetu narašča na račun diabetične in hipertenzivne nefropatije, hkrati glavnima dejavnikoma tveganja srčno-žilnih zapletov. V večini primerov kronične ledvične odpovedi je napredovanje bolezni povezano z napredujočim fibrozirajočim procesom, ki lahko vključuje glomerule ali intersticij, odvisno od osnovne nefropatije. Kvantifikacija znotrajledvične fibroze z neinvazivno slikovno metodo bi lahko pripomogla k celotni oceni ledvične funkcije (15). V pediatrični populaciji so podobno ugotavljali njeno uporabnost pri ocenjevanju stopnje jetrne fibroze (16), medtem ko so številna druga področja še predmet raziskav. V okviru srčno-žilnih in ledvičnih bolezni pri otrocih je njena napovedna vrednost še neraziskana.

Biokemijski kazalniki

Raziskujejo številne nove potencialne biomarkerje, da bi prepoznali zgodnje kazalnike ateroskleroze, kar bi lahko omogočilo razvoj individualiziranih preventivnih in terapevtskih ukrepov (17).

Nova odkritja prispevajo k poznavanju vzročnih bioloških poti, ki prispevajo k bolezni, kar odpira možnost novih načinov zdravljenja, specifičnih za pot, in prilagojenih načinov zdravljenja. Odkritje novih prognostičnih biomarkerjev srčno-žilnega tveganja lahko izboljša oceno tveganja v predklinični fazi bolezni, ko je intervencija najverjetneje učinkovita. Pri odraslih raziskujejo več dodatnih biomarkerjev, kot so adiponektin, faktor diferenciacije rasti 15 (GDF15), tkivni zaviralec metaloproteinaze-1 (TIMP1), beta-2-mikroglobulin (B2M), adrenomedulin (ADM), družina lektinskih domen tipa C 3-členski B (CLEC3B), inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (IGF1), butirilholinesteraza (BCHE), paraoksonaza 1 (PON1), inzulinu podoben rastni dejavnik, ki veže protein 1 (IGFBP3), inzulinu podoben rastni dejavnik 2 (IGFBP2), kontaktni kositer-1 (CNTN1), kalikrein B1 (KLKB1), periferni mielinski protein 2 (PMP2), arabinoga-laktan protein 1 (AGP1), topni receptor za končne produkte napredne glikacije (sRAGE), nekarboksilirani matriks Gla protein (UCMGP), matriksna metaloproteinaza 9 (MMP9)

(18) in drugi. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in srčno-žilnimi dejavniki tveganja so pogostejše prisotni markerji oksidativnega stresa in povišane vrednosti vnetnih posrednikov (19). Oksidativni stres opredelimo kot neravnovesje med prostimi radikali in antioksidantnimi mehanizmi, pri čemer presežek prostih radikalov (zaradi povečane produkcije ali pomanjkanja antioksidantnih mehanizmov) vodi v njihovo vezavo na beljakovine, maščobe in jedrni ali mitohondrijski genetski material ter posledično celično poškodbo. Molekularni mehanizem prostih radikalov še ni popolnoma pojasnjen, a izsledki raziskav kažejo, da so prosti radikali tesno povezani z endotelno disfunkcijo (20) in z njo povezano aterosklerozo, ki danes velja za rezultat vnetnega odziva na endotelno poškodbo (21). Povezava med parametri oksidativnega stresa (superoksidna dismutaza, glutationska peroksidaza ipd.) in vnetnimi mediatorji (interlevkin 2 (IL-2), receptor za interlevkin 2 (IL-2R), interlevkin 6 (IL-6), visokoobčutljivi C-reaktivni protein (hs-CRP), žilni adhezijski protein 1 (VCAM), znotrajcelične adhezijske molekule (ICAM) ipd.) pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in srčno-žilnimi dejavniki tveganja ali zapleti to teorijo potrjujejo (20–24), ne samo pri odraslih, ampak že pri otrocih. Tako pri prekomerno prehranjenih otrocih ugotavljajo povišane vrednosti kazalnikov oksidativnega stresa v primerjavi z otroki z normalno težo (25,26).

Nekatere molekule, ki imajo glede na opisani mehanizem in opravljene raziskave dodaten potencial za raziskovanje, opisujemo v nadaljevanju.

- KIM-1 (*angl.* kidney injury molecule 1) je glikoprotein v celični membrani ledvičnih celic, ki ima adhezijske lastnosti. Njegova vloga je prepoznavna in fagocitoza mrtvih celic v ledvici, ki bi sicer pripomogle k zaporu v ledvičnih tubulih (27). KIM-1 je tako marker akutne tubulne nekroze in zanesljiv kazalnik ledvične poškodbe. V zadnjih letih raziskujejo njegovo vlogo v ugotavljanju ledvične poškodbe pri srčno-žilnih boleznih (28). Pri prekomerno prehranjenih otrocih ugotavljajo povišane vrednosti KIM-1 v primerjavi s suhimi otroki (29), s čimer se je oblikovala hipoteza, da pride pri debelosti v zgodnji fazi najprej do tubulne poškodbe (30).
- Salusin- α in salusin- β sta endogena bioaktivna peptida s hemodinamskim učinkom. Sta biomarkerja koronarne srčne bolezni in arterijske hipertenzije. Salusin- β deluje proaterogeno s stimulacijo oblikovanja makrofagnih "penastih celic", ki stimulirajo vnetni odgovor endotelnih celic. Salusin- β je povezan tudi z avtonomnim živčnim sistemom – raven salusina- β je pozitivno povezana z odzivom simpatičnega živčnega sistema. Salusin- α zavira oblikovanje makrofagnih "penastih celic" in umirja

vnetni odziv endotelnih celic. V raziskavah so tako dokazali, da imata molekuli v patogenezi ateroskleroze nasprotni učinek. Izsledki raziskav kažejo, da imajo bolniki s povišanim krvnim tlakom znižano raven salusina- α in zvišano raven salusina- β (31). Pri otrocih večjih raziskav o njunem pomenu še ni, dokazali pa so negativno povezavo med ravni salusina- α in diastolnim krvnim tlakom (32).

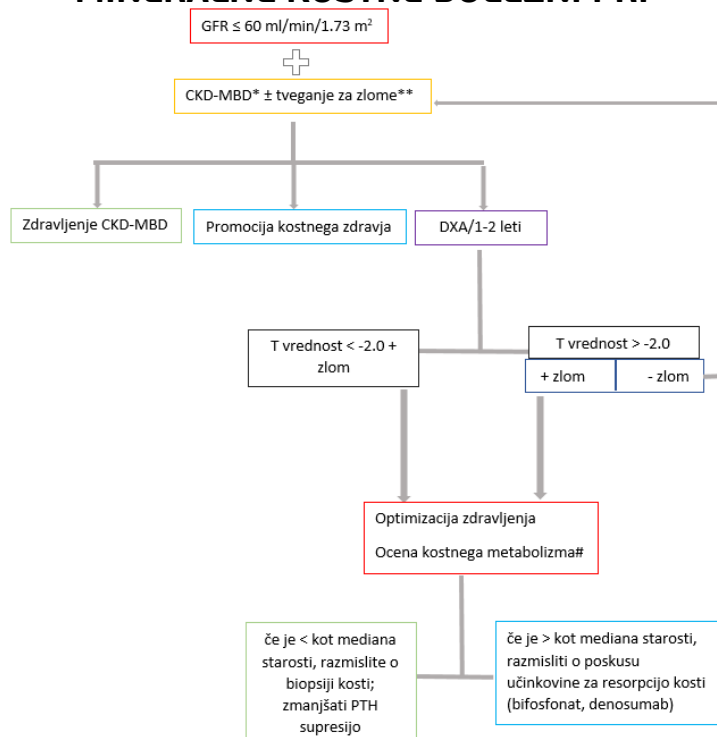
- Adropin je novejša molekula, ki so jo odkrili leta 2008, in v zadnjih letih velja za potencialni regulator srčno-žilne funkcije. Adropin naj bi imel v patogenezi in razvoju srčno-žilnih bolezni protektivno vlogo. Njegovo funkcijo še raziskujejo. Ugotavljajo njegove številne učinke v telesu – presnovno izboljšuje homeostazo glukoze, maščobno infiltracijo jeter in dislipidemijo kot posledico debelosti ter vpliva na homeostazo glukoze tudi neodvisno do telesne mase. Vpleten je v uravnavanje angiogeneze. Dokazali so, da pri ishemiji povečuje krvni pretok in razvoj kapilar. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem so vrednosti adropina povišane (33). Pri čezmerno prehranjenih otrocih so vrednosti adropina nižje kot pri normalno prehranjenih otrocih, povezave adropina s krvnim tlakom pa niso ugotovili (34).

- Uromodulin je glikoprotein, ki se sintetizira izključno v ledvicah, v epitelnih celicah v navzgorjem delu Henlejeve zanke. Njegova funkcija je imunomodulatorna. Ob stiku z bakterijami sodeluje pri aktivaciji granulocitov in monocitov ter inhibira proliferacijo limfocitov T; deluje torej proinflammatory in antiinflammatory. Uromodulin najdemo tako v urinu kot v serumu. Uromodulin v urinu so raziskovali pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in ugotovili, da njegova raven korelira z ledvično funkcijo (z ocenjeno glomerulno filtracijo) ter da so višje ravni uromodulina prisotne pred razvojem kronične ledvične bolezni in da so povezane z razvojem končne ledvične odpovedi (35). Uromodulin v serumu se je v primerjavi z urinskim izkazal za bolj zanesljiv kazalnik ledvične bolezni, pri starejših bolnikih pa so potrdili njegovo uporabno vrednost pri napovedi srčno-žilnih zapletov in umrljivosti (36). V pediatrični populaciji je še precej neraziskan, ugotovili pa so razliko pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa 1, saj so imeli bolniki nižje vrednosti uromodulina v serumu kot zdravi, hkrati pa je bila njegova raven negativno povezana z mikroalbuminurijo (37).

MikroRNK (miRNK) so del nekodirajoče RNK. Ugotavljajo, da imajo pomembno vlogo v uravnavanju

posttranslacijskih mehanizmov zaradi njihovega vpliva na sporočilno RNK (mRNK). V zadnjih letih so postale pomembno področje raziskav z diagnostičnega in terapevtskega vidika (tarčno zdravljenje) številnih skupin bolezni, med njimi tudi srčno-žilnih (38). Ugotavljajo tudi njihovo vlogo v procesu ateroskleroze, saj uravnavajo diferenciacijo gladkomišičnih celic, kar vodi v endotelno disfunkcijo ter nadaljnjo aterosklerozo. V endotelnih celicah žil najdemo večje število miRNK-126, ki neposredno vpliva na signalne rastne dejavnike angiogeneze (38). Številne miRNK imajo vlogo pri uravnavanju maščob v serumu (miRNK-122, miRNK-33), katerih inhibicija v predkliničnih raziskavah vodi v upad vseh maščob v krvi (tudi holesterola HDL). Nasprotno miRNK-148a zmanjšuje holesterol LDL in dviguje holesterol HDL (38). Epigenetsko vlogo miRNK pospešeno raziskujejo tudi pri otrocih, pri katerih bi lahko s tarčnim zdravljenjem pomembno vplivali na razvoj srčno-žilnih bolezni (39).

NOVEJŠE PREVENTIVNE IN DIAGNOSTIČNE METODE LEDVIČNE MINERALNE KOSTNE BOLEZNI PRI



Slika 2: Algoritem za oceno tveganja zlomov kosti ter zdravljenje otrok in mladostnikov z mineralno kostno boleznijo v sklopu kronične ledvične bolezni.

Legenda: * – glede na standardna merila – nenormalnosti v kalciju, fosfatu, obščitničnem hormonu ali slikovnem diagnosticiranju; ** – uporaba glukokortikoidov, slabša prehranjenost, imobilizacija, miopatija, kronično vnetje; # – glede na kazalnike kostne presnove v urinu (piridinolini, teleopeptidi); GFR – hitrost glomerulne filtracije; CKD-MBD – mineralna kostna bolezen v sklopu kronične ledvične bolezni; DXA – dvoenergij-ska rentgenska absorpcijometrija; PTH – obščitnični hormon.

Tabela 1: Novejše metode zdravljenja mineralne kostne bolezni v sklopu kronične ledvične bolezni.

Razred	Bisfosfonati	Selektivni modulatorji receptorja za estrogen	Analogi obščitničnega hormona	Inhibitorji RANKL (monoklonsko protitelo)
Predstavni-ki	zolendronat pamidronat alendronat risendronat	raloksifen	teriparatid	denosumab
Indikacije	osteopenija, krhke kosti	osteopenija pri pom-enopavznih ženskah	osteopenija pri pom-enopavznih ženskah	osteopenija, krhke kosti
Mehanizem delovanja	inhibicija osteoklastov	modulacija estrogenskih receptorjev	intermitentno dajanje aktivira osteoblaste bolj kot osteoklaste	blokada RANK preprečuje dozorevanje preosteoklastov v osteoklaste
Vnos/ neželene učinki	IV – gripi podobni simptomi, hipokalcemija PO – prebavne težave	PO – povečano tveganje tromboemboličnih zapletov, vročinski navali, mišični krči, teratogenost	IV – glavobol, slabost in vrtoglavica, bolečine v nogah	bolečine v sklepih in mišicah, hipokalcemija, povečano tveganje okužb, ob prenehanju "rebound" hiperkalcemija
Izkušnje pri odraslih (pozitivne)	večja kostna gostota, manj zlomov	večja kostna gostota, manj zlomov pri nekaterih	večja lumbalna kostna gostota z manj zlomi vretenc, a brez učinkov na dolge kosti	nekonsistentno izboljšanje kostne gostote, nekoliko manj zlomov vretenc
Izkušnje pri otrocih	da, postopno uvajanje v klinično delo	ne	redke izkušnje za pomanjkanje obščitničnega hormona in hipokalcemijo; kontraindicirani pri otrocih z odprtimi epifizami	redke izkušnje pri otrocih z nekaterimi malignimi boleznimi in osteogenesis imperfecto

Legenda: RANK(L) – angl. receptor activator of nuclear factor kappa-B (ligand); IV – intravenosko; PO – vnos skozi usta.

OBRAVNAVI OTROK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Podobno kot srčno-žilni dejavniki tveganja, je tudi mineralna kostna bolezen pomemben zaplet na področju obravnave kronične ledvične bolezni pri otrocih, ki ima posledice v odraslosti. Novejše raziskave se usmerjajo predvsem k novim pristopom zdravljenja, a moramo poudariti, da sta izhodiščna ocena in skrbno spremljanje kostne gostote in/ali izvidov biopsije kosti ključna pri uvajanju kakršnega koli novejšega zdravljenja (40).

Preprečevanje in zdravljenje mineralne kostne bolezni v sklopu kronične ledvične bolezni temelji na zdravljenju biokemijskih nepravilnosti. Če kljub zdravljenju vztrajajo ali če pride do kostnih deformacij ali patoloških zlomov, so

potrebne dodatne preiskave (40,41). Algoritma za obravnavo otrok še niso sprejeli, se pa v zadnjih letih pojavlja predlog, ki ga prikazujemo na Sliki 2.

Predlagani algoritem je novejše orodje za pomoč pri prepoznavanju otrok s povečanim tveganjem mineralne kostne bolezni. Poleg dvoenergijske rentgenske absorpciometrije raziskujejo tudi druge slikovne tehnike, kot so periferna kvantitativna računalniška tomografija (CT) z visoko resolucijo, magnetnoresonančno slikanje kosti in ultrazvočna preiskava, a imajo nekatere omejitve, ki zavirajo njihovo zmožnost ocene kakovosti kosti v vseh njenih vidikih (40).

Seveda je cilj raziskav na področju pediatrije tudi na tem področju prepoznanje zgodnjih sprememb kostne prizadetosti, ki bi bile ob trenutno sprejetih laboratorijskih markerjih pomembne glede potrebe po preprečevanju in usmerjene v vzdrževanje dobrega kostno-mišičnega zdravja (42,43).

Med novostmi v obravnavi mineralne kostne bolezni prednjačijo nove metode zdravljenja, ki jih povzemamo v Tabeli 1 (40,44).

ZAKLJUČEK

Med novejšimi preventivnimi in diagnostičnimi metodami pri obravnavi otrok s kronično ledvično boleznijo smo v prispevku poudarili tiste, ki se osredotočajo na zgodnje odkrivanje srčno-žilnega in kostnega tveganja. V prvi skupini raziskujejo uporabo funkcionalnih, slikovnih (predvsem UZ) in biokemijskih kazalnikov zgodnje ateroskleroze, v drugi skupini pa optimalni pristop k obravnavi ter zgodnje zdravljenje in tudi preprečevanje zmanjšane kostne gostote.

LITERATURA

1. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J. 2016; 9: 583–91.
2. Verçoza AM, Baldisserotto M, de Los Santos CA, Poli-de-Figueiredo CE, d'Ávila DO. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. Pediatr Cardiol. 2009; 30: 1055–60.
3. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. Circ Res. 2014; 114: 307–10.
4. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 707–19.

5. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 1494–500.
6. Kotur-Stevuljević J, Peco-Antić A, Spasić S, Stefanović A, Paripović D, Kostić M, et al. Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 295–303.
7. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 3815–23.
8. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2010; 28: 1692–8.
9. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40: 250–7.
10. Savant JD, Betoko A, Meyers KE, Mitsnefes M, Flynn JT, Townsend RR, et al. Vascular stiffness in children with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2017; 69: 863–9.
11. Kis E, Cseprenkál O, Horváth Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, et al. Pulse wave velocity in end-stage renal disease: influence of age and body dimensions. *Pediatr Res*. 2008; 63: 95–8.
12. Močnik M, Marčun Varda N. Hemodynamic data analysis and site of measurement in children and adolescents. *Artery Res*. 2021; 27: 20–4.
13. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017; 7: 1303–29.
14. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*. 2010; 256: 640–7.
15. Grenier N, Gennisson JL, Cornelis F, Le Bras Y, Couzi L. Renal ultrasound elastography. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94: 545–50.
16. Tutar O, Beşer ÖF, Adaletli I, Tunc N, Gulcu D, Kantarci F, et al. Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58: 750–5.
17. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017; 174: 1591–619.
18. Ho JE, Lyass A, Courchesne P, Chen G, Liu C, Yin X, et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e008108.
19. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*. 2008; 111: S4–9.
20. Szczurek W, Szygula-Jurkiewicz B. Oxidative stress and inflammatory markers – the future of heart failure diagnostics? *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2015; 12: 145–9.
21. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19: 42.
22. Dandana A, Gammoudi I, Ferchichi S, Chahed H, Limam HB, Addad F, et al. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in Tunisian coronary artery disease patients. *Int J Biomed Sci*. 2011; 7: 6–13.
23. Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Rep*. 2017; 22: 257–64.
24. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, et al. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. *Front Immunol*. 2017; 8: 1058.
25. Kilic E, Özer ÖF, Erek Toprak A, Erman H, Torun E, Kesgin Ayhan S, et al. Oxidative stress status in childhood obesity: a potential risk predictor. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 3673–9.
26. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res*. 2011; 158: 369–84.
27. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3265–8.
28. Medić B, Rovčanin B, Basta Jovanović G, Radojević-Škodrić S, Prostran M. Kidney injury molecule-1 and cardiovascular diseases: from basic science to clinical practice. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 854070.
29. Goknar N, Oktem F, Ozgen IT, Torun E, Kuçukkoc M, Demir AD, et al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 139–44.
30. Polidori N, Giannini C, Salvatore R, Pelliccia P, Parisi A, Chiarelli F, et al. Role of urinary NGAL and KIM-1 as biomarkers of early kidney injury in obese prepubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33: 1183–9.
31. Alpsoy S, Dogan B, Ozkaramanli Gur D, Akyüz A, Fidan Ç, Guzel S, et al. Assessment of salusin alpha and salusin beta levels in patients with newly diagnosed dipper and non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2020; 29: 1–7.
32. Dervişoğlu P, Elmas B, Kösecik M, İşgüven ŞP, Büyükavcı M, Köroğlu M. Salusin-α levels are negatively correlated with diastolic blood pressure in children with obesity. *Cardiol Young*. 2019; 29: 1225–9.
33. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2016; 453: 107–13.
34. Altincik A, Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28: 1095–100.
35. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V, et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: 284–95.
36. Leiberer A, Muendlein A, Saely CH, Ebner J, Brandtner EM, Fraunberger P, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol*. 2017; 231: 6–12.
37. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, Pyle L, Johnson RJ, Cherney DZ, et al. Serum uromodulin is associated with urinary albumin excretion in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2019; 33: 648–50.
38. Barwari T, Joshi A, Mayr M. MicroRNAs in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 2577–84.
39. Martino F, Magenta A, Pannarale G, Martino E, Zannoni C, Perla FM, et al. Epigenetics and cardiovascular risk in childhood. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016; 17: 539–46.
40. Ayoob RM, Mahan JD. Pediatric CKD-MBD: existing and emerging treatment approaches. *Pediatr Nephrol*. 2022 [Online ahead of print].
41. Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients – a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 345–51.
42. Maggioli C, Stagi S. Bone modeling, remodeling, and skeletal health in children and adolescents: mineral accrual, assessment and treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 22: 1–5.
43. Cheung WW, Zhan JY, Paik KH, Mak RH. The impact of inflammation on bone mass in children. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 1937–46.
44. Khairallah P, Nickolas TL. Management of osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 962–9.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mirjammocnik91@gmail.com

ZDRAVLJENJE OTROKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

TREATMENT OF A CHILD WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Martina Filipič, Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Osnovna obravnava otrok s kronično ledvično boleznijo vključuje spodbujanje zdravega življenjskega sloga, preprečevanje napredovanja kronične ledvične bolezni, zdravljenje zapletov kronične ledvične bolezni in pripravo bolnika ter njegove družine na nadomestno ledvično zdravljenje. Vzdrževanje zdravega življenjskega sloga vključuje natančno spremljanje ledvične funkcije in morebitnih zapletov, spremljanje rasti, prehrane, nevrološkega razvoja in krvnega tlaka in izvajanje ustreznih cepljenj. V okviru preprečevanja napredovanja kronične ledvične bolezni je pomembno zdravljenje osnovne bolezni, če je mogoče, ter preprečevanje nadaljnje akutne poškodbe ledvic s preprečevanjem hipoperfuzije ledvičnega parenhima in izogibanjem uporabi nefrotoksičnih zdravil. Dobro urejen krvni tlak dokazano upočasnjuje napredovanje ledvične bolezni pri otrocih in je zato življenjskega pomena. Po potrebi uvedemo tudi antihipertenzivna zdravila, v prvi vrsti inhibitor sistema renin-angiotenzin. Vnos beljakovin pri otrocih s kronično ledvično boleznijo naj pokrije vsaj 100 % dnevnih potreb. Zapleti kronične ledvične bolezni obsegajo tekočinske in elektrolitske motnje, mineralno kostno bolezen, anemijo, povišan krvni tlak, dislipidemijo, endokrine motnje, motnje rasti in uremijo ter jih predstavljamo v samostojnem prispevku. Priprava otroka na nadomestno ledvično zdravljenje se prične pri kronični ledvični bolezni stopnje 4 in vključuje obravnavo celotne družine. Kronična ledvična bolezen pomembno vpliva na kakovost življenja otroka in njegove družine. Celostna obravnava otroka vključuje obravnavo v multidisciplinarnem timu, ki deluje proaktivno.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, zdravljenje, upočasnjevanje zmanjšanja ledvične funkcije, multidisciplinarna obravnava.

ABSTRACT

The basic management of children with chronic kidney disease includes promotion of a healthy lifestyle, prevention and inhibition of progression of chronic kidney disease, treatment of complications of chronic kidney disease, and preparation of the patient and his/her family for renal replacement therapy. Maintaining a healthy lifestyle includes close monitoring of kidney function and potential complications, monitoring of growth, nutrition, neurological development, and blood pressure, and carrying out appropriate vaccinations. In the context of prevention and inhibition of the progression of chronic kidney disease, it is important to treat the underlying disease, if possible, and to prevent further acute kidney damage by preventing hypoperfusion of the renal parenchyma and the use of nephrotoxic drugs. Appropriate blood pressure has been proven to slow the progression of kidney disease in children and is therefore vitally important. If necessary, antihypertensive drugs, primarily inhibitors of the renin-angiotensin system, are also introduced. The protein intake in children with chronic kidney disease should be sufficient for at least 100 % of their daily needs. The complications of chronic kidney disease include fluid and electrolyte disorders, mineral and bone disease, anaemia, elevated blood pressure, dyslipidaemia, endocrine disorders, growth disorders, and uraemia, which are presented in a separate paper. Preparing a child for renal replacement therapy begins in stage 4 chronic kidney disease and involves the entire family. Chronic kidney disease has a significant impact on the quality of life of the child and his/her family. Comprehensive treatment of the child includes treatment in a multidisciplinary team that works proactively.

Key words: chronic kidney disease, treatment, slowing the progression of kidney disease, multidisciplinary approach.

UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) je strukturna ali funkcionalna bolezen ledvic, ki je prisotna več kot tri mesece (1), pogosto pa opisuje nepopravljivo poškodbo ledvic ali funkcijo ledvic, ki se s časom poslabšuje.

Funkcionalna okvara ledvic se kaže z zmanjšano glomerulno filtracijo (*angl.* glomerular filtration rate, GFR) in/ali s povečanim izločanjem beljakovin skozi ledvice. Natančnejša merila za postavitev diagnoze in opredelitev stopnje pediatrične KLB je leta 2012 oblikovala delovna skupina KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes), pri kateri diagnoza KLB temelji na izpolnjevanju enega naslednjih meril (1):

- GFR < 60 ml/min na 1,73 m², ki traja več kot tri mesece ne glede na prisotnost ostalih kazalnikov ledvične poškodbe;
- GFR > 60 ml/min na 1,73 m² s spremljajočimi znaki strukturne poškodbe ali drugimi znaki slabšega ledvičnega delovanja, vključno s proteinurijo, albuminurijo, motnjo tubulne funkcije, patološkim histološkim izvidom ali patološkim izvidom slikovnega diagnosticiranja.

Stopnje KLB po KDIGO pri otrocih, starejših od dveh let, opredelimo po sledečih merilih (1,2):

- stopnja 1: normalna GFR (≥ 90 ml/min na 1,73 m²);
- stopnja 2: GFR 60–89 ml/min na 1,73 m²;
- stopnja 3a: GFR 45–59 ml/min na 1,73 m²;
- stopnja 3b: GFR 30–44 ml/min na 1,73 m²;
- stopnja 4: GFR 15–29 ml/min na 1,73 m²;
- stopnja 5: GFR < 15 ml/min na 1,73 m² ali končna ledvična odpoved (KLO).

Otroke, mlajše od dveh let, ne klasificiramo po tem sistemu, saj je vrednost GFR kljub popravku na telesno površino običajno še nižja. Pri teh bolnikih primerjamo serumski kreatinin glede na starostne normative – odstopanje za več kot en standardni odklon vzbuja skrb in zahteva bolj natančno spremljanje (1).

PRISTOPI K ZDRAVLJENJU

Obravnava in zdravljenje otroka s KLB vključuje ukrepe, ki so ciljano usmerjeni v bolezen, ki povzroča poškodbo ledvic, in simptomatsko zdravljenje, s katerim vplivamo predvsem na zmanjševanje hitrosti napredovanja KLB, dodatno poškodbo ledvic in obravnavo zapletov KLB.

Med usmerjeno zdravljenje uvrščamo npr. kirurško zdravljenje prirojene napake na sečilih, zdravljenje s kortikosteroidi in ostalo imunosupresivno zdravljenje, antibiotično zdravljenje okužbe sečil ipd. (1,3). Med simptomatsko zdravljenje sodijo naslednji ukrepi:

- vzdrževanje zdravega življenjskega sloga;
- preprečevanje in upočasnjevanje zmanjševanja ledvičnega delovanja;
- preprečevanje in zdravljenje zapletov KLB (kar predstavljamo v samostojnem prispevku);
- pripravo na nadomestno zdravljenje KLO.

Obravnava temelji na stopnji KLB (1,3). Otroci s KLB stopnje 1 in stopnje 2 navadno nimajo simptomov, zato moramo zgolj natančno slediti ledvično delovanje. Redke, a možne so presnovne motnje. Zdravimo reverzibilne vzroke in preprečujemo nadaljnje slabšanje ledvične funkcije (strog nadzor krvnega tlaka, zmanjševanje proteinurije, preprečevanje ponavljajočih se okužb), vključno z izobraževanjem bolnikov (izogibanje nefrotoksičnim zdravilom, dehidraciji, debelosti, kajenju). Ob napredovanju v KLB stopnje 3a in KLB stopnje 3b se ponavadi pričnejo pojavljati s KLB povezani zapleti, ki vključujejo elektrolitske motnje, anemijo, povišan krvni tlak, dislipidemijo, endokrine motnje, motnje rasti, mineralno kostno bolezen in uremijo. Obravnava temelji na zdravljenju zapletov, pri čemer še vedno skrbimo za nenehno izobraževanje in preprečujemo poslabšanja ledvične funkcije. Pri stopnji KLB 4 začnemo s pripravami na nadomestno zdravljenje KLO, vključno z ustreznim izobraževanjem bolnikov (1,3).

VZDRŽEVANJE ZDRAVEGA ŽIVLJENJSKEGA SLOGA

Vzdrževanje zdravja v splošnem pomenu besede in izobraževanje ter ukrepi vzdrževanja zdravega življenjskega sloga so bistvenega pomena pri obravnavi otroka s KLB. Z napredovanjem KLB so otroci izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj zapletov, kot so nizka rast, zvišan krvni tlak, povečano tveganje srčno-žilnih bolezni (npr. dislipidemija), anemija, pomanjkanje vitamina D ter motnje tekočin in elektrolitov. Rutinsko vzdrževanje zdravja poleg spremljanja v obliki rutinskih in sistematskih pregledov, ki ga običajno zagotavljamo vsem otrokom, dodatno zahteva intenzivno spremljanje parametrov delovanja ledvic, rasti in prehranskega stanja (3). Natančno spremljamo:

- rast (telesna višina, telesna masa, obseg glave pri mlajših od treh let) (4);
- prehransko stanje (5);
- krvni tlak (6);
- razvojno stanje (1,3);
- laboratorijske teste (kreatinin, elektroliti (vključno s kalcijem in fosforjem), alkalna fosfataza, vitamin D, obščitnični hormon, hemoglobin, železo, kapaciteta vezave železa, feritin, lipidogram, analiza seča, razmerje med proteini in kreatininom v seču) (1,7–9);
- cepljenja (1).

Prehrana

S stopnjevanjem KLB se bolniku običajno zmanjšuje tek in s tem slabša prehransko stanje. Podhranjenost je zato pogosta težava. Na slabo prehranjenost vplivata tudi slabša absorpcija iz prebavil in presnovna acidoza, ki upočasnjujeta rast in celostni razvoj ter vplivata na slabši splošni zdravstveni status. Izguba telesne mase se začne pri vrednosti GFR < 35 ml/min na 1,73 m² in je hkrati tudi pomemben dejavnik tveganja za nadaljnji upad ledvičnega delovanja. Prehransko spremljanje otroka s KLB je tako bistvenega pomena v obravnavi, zlasti v stadijih 4–5. Priporočamo dodatno redno prehransko obravnavo. Ob vsaki ambulantni obravnavi po priporočilih KDIGO svetujemo posvet z dietetikom, ki bi naj ocenil prehrano v zadnjih treh dneh ter poskrbel za izobraževanje (5,10,11). Prehrano prilagodimo vsakemu bolniku posebej in naj pokriva energijske, beljakovinske, vitaminsko-mineralne in elektrolitske potrebe vsakega posameznika.

Energijske potrebe pokrivamo glede na oceno po starosti (12). Če bolnik izgublja telesno maso, povečamo energijski vnos. Zaželeno je prehranjevanje skozi usta, ki včasih ni izvedljivo, zato se poslužujemo pripomočkov, kot je nazogastrična sonda ali gastrostoma (13). Beljakovinski vnos pri otrocih s KLB stopnje 3 naj bi bil 100–140 % glede na starost in spol, ob napredovanju KLB v stopnjo 4 in stopnjo 5 pa 100–120 %. Pri bolnikih na peritonealni dializi priporočamo še večji vnos beljakovin, s katerim nadomestimo izgubo beljakovin z dializatom. Pri nezadostnem vnosu moramo razmišljati o enteralnem vnosu beljakovin (5,12). Omejitev beljakovinskega vnosa otrokom ne priporočamo, saj dokazov, da vpliva na poslabšanje KLB ni, lahko pa pomembno vpliva na slabšo rast in razvoj (13). V prehrani otroka s KLB je pomemben tudi vnos ustreznih količin vitaminov in mineralov, predvsem B1, B2, B6, B12, A, C, E, K in folne kisline ter

bakra in cinka. Pomanjkanje vitamina D je pogosto in je odvisno od stopnje ledvične okvare. Pri otrocih s KLB stopnje 5 je lahko pomembno zmanjšan očistek vitamina A, kar je dodatno tveganje za hipervitaminozo A. V tem primeru moramo vnos vitamina A omejiti (14).

Krvni tlak

Ustrezno urejen krvni tlak ugodno vpliva na upočasnjevanje napredovanja KLB. Optimalni krvni tlak za otroke s KLB še ni povsem jasen, v številnih raziskavah pa so objavili tarčne vrednosti sistolnega in diastolnega krvnega tlaka tako enkratnih merenj kot tudi 24-urnih meritev (15,16). Priporočila na osnovi smernic so (15):

- pri otrocih s KLB, ki so mlajši od 13 let, so vrednosti tarčnega sistolnega in diastolnega tlaka pod 90. percentilom za starost, spol in telesno višino;
- za najstnike, starejše od 13 let, je tarčni tlak ≤ 120/80 mmHg.

Ob 24-urnem merjenju krvnega tlaka je tarčni cilj srednji arterijski tlak pod 50. percentilom glede na referenčne podatke za spol in telesno višino (15). 24-urni krvni tlak merimo, če želimo izključiti "hipertenzijo bele halje", pri nihajočih vrednostih krvnega tlaka ob ambulantnem obisku, za oceno zdravljenja z antihipertenzivi, ob prisotnosti neželenih učinkov antihipertenzivov ali ob sumu na prikrito hipertenzijo (17,18).

Ob povišanem krvnem tlaku se najprej poslužujemo nefarmakoloških ukrepov, v primeru neuspeha in povišanih krvnih tlakov je občasno potrebno tudi dodatno zdravljenje z zdravili. V prvi vrsti se poslužujemo inhibitorjev sistema renin-angiotenzin, ki dokazano delujejo zaščitno na ledvični parenhim in zmanjšujejo proteinurijo. Ob povišanem krvnem tlaku je pomembno tudi snemanje elektrokardiograma (EKG), saj imajo ti otroci povečano tveganje hipertrofije levega ventrikla ter srčno-žilnih bolezni. EKG opravimo vsaj enkrat letno in oceno dopolnimo tudi z ultrazvočno preiskavo srca (15,19).

Ocena nevrokognitivnega razvoja

KLB je povezana z motnjami v nevrološkem in kognitivnem razvoju. V okviru redne obravnave je zato pomembna zgodnja ocena razvoja. Pogosto obravnavo dopolnimo s specializiranimi psihološkimi testi za oceno kognitivnega razvoja, kar je zlasti pomembno, ko otrok nazaduje v šoli. V okviru ocene nevrološkega razvoja se osredotočamo tudi na možne spremenljive dejavnike, ki lahko vplivajo na slabši nevrološki izid (anemijo, slabšo prehranjenost, uremijo). Otroke, pri katerih opažamo pomanjkljiv nevrološki razvoj,

usmerimo v ustrezne podporne službe ter po potrebi prilagojen šolski program (20).

Laboratorijski testi

Laboratorijske preiskave uporabljamo za oceno ledvične funkcije in za zaznavo s KLB povezanih zapletov. Redno nadzorujemo vrednost serumskega kreatinina, sečnino, elektrolite, bikarbonat, kalcij, fosfor, alkalno fosfatazo, hemoglobin, status železa, lipidogram, vitamin D in obščitnični hormon ter analiziramo seč in določimo razmerje med proteini in kreatininom v seču. Pogostost laboratorijskih preiskav je odvisna od delovanja ledvic in otrokovega kliničnega stanja (1,7–9).

Cepjenja

Pri otrocih s KLB priporočamo vsa cepjenja, razen cepljenj z živimi cepivi pri otrocih, ki prejemajo imunosupresive. Če otroka pripravljamo na presaditev ledvice, moramo vsa cepjenja z živimi cepivi opraviti 4 tedne pred predvidenim začetkom imunosupresivnega zdravljenja (20).

Poleg cepljenj iz obveznega cepilnega programa pri otrocih s KLB priporočamo tudi dodatna cepjenja, kot so cepljenje proti pnevmokoku, gripi in meningokoku (20,21) ter tudi cepljenje proti noricam, če jih še niso preboleli in hkrati ne prejemajo imunosupresivnih zdravil, saj gre za živo cepivo (22). Glede na epidemiološko situacijo je včasih pred presaditvijo ledvice smiselno tudi cepljenje s cepivom *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) (23).

PREVENTIVA IN UPOČASNJEVANJE ZMANJŠEVANJA LEDVIČNE FUNKCIJE

Upočasnjevanje zmanjševanja ledvične funkcije temelji na zdravljenju osnovne bolezni, v kolikor je to mogoče. Primeri vključujejo zdravljenje obstruktivne uropatije ali zdravljenje vezikoureternega refluksa visoke stopnje, imunosupresivno zdravljenje nefrotičnega sindroma ali glomerulonefritisa (24,25).

Pomembno je preprečevanje nadaljnjih epizod akutne ledvične poškodbe, kot je zmanjševanje prerenalnih vzrokov ter izogibanje nefrotoksičnim zdravilom, saj lahko slednje pospešijo nadaljnje upadanje ledvične funkcije (26).

Hipoperfuzija ledvic je posledica hipotenzije (npr. zaradi septičnega šoka), zdravil, ki zmanjšujejo perfuzijo ledvic (kot so nesteroidni antirevmatiki in tudi inhibitorji sistema renin-angiotenzin) ali zmanjšanja volumna zaradi bruhanja, diareje, uporabe diuretikov, opeklin, večjih operacij in krvavitev (20).

Manjši delež bolnikov s KLB ima okvarjeno tubulno funkcijo z nezadostno resorpcijo natrijevega klorida in nezadostnim koncentriranjem seča, zaradi česar imajo povečano tveganje za hipovolemijo in hipoperfuzijo že ob blagem poteku bolezni – na te paciente moramo biti še posebej pozorni (20).

Pogosta nefrotoksična zdravila, ki pomembno vplivajo na ledvično funkcijo, so nesteroidni antirevmatiki, kontrastna sredstva, aminoglikozidi, amfotericin B, ciklosporin in takrolimus (20). Nekatera zdravila, kot so cimetidin, trimetoprim, ciprofloksacin in flucitozin, povzročajo dvig serumskega kreatinina, ki je posledica motenj v izločanju kreatinina na tubulnem nivoju in ne neposredno dodatne okvare ledvične funkcije (27).

Ukrepi za upočasnjevanje napredovanja KLB vključujejo nadzor nad krvnim tlakom, zmanjševanje izločanja beljakovin, zdravljenje anemije in vzdrževanje normalne koncentracije vitamina D. Od naštetih se je predvsem nadzor nad krvnim tlakom izkazal za pomemben ukrep pri zmanjševanju napredovanja KLB (28). Smernice priporočajo strog nadzor nad krvnim tlakom. Otroci, ki potrebujejo antihipertenzivno terapijo, prednostno prejmejo zaviralec sistema renin-angiotenzin (16). Ta skupina dokazano deluje bolj zaščitno kot druge skupine zdravil, saj poleg znižanja krvnega tlaka vodi v zmanjšanje proteinurije tudi pri otrocih z napredovalo KLB (29). Nadalje je bilo z raziskavami dokazano tudi, da zaviralci sistema renin-angiotenzin upočasnjujejo napredovanje KLB tudi pri bolnikih s prirojenim nefritisom brez povišanega krvnega tlaka (20).

Hiperurikemija, ki nastane kot posledica zmanjšanja izločanja z urinom, po nekaterih raziskavah prispeva k napredovanju KLB, deloma z zmanjšanjem perfuzije ledvic s stimulacijo proliferacije aferentnih vaskularnih gladkih mišičnih celic. Pri otrocih in najstnikih je bila dokazana povezava med povišanim uratom in napredovanjem KLB (30), še vedno pa ni jasnih priporočil glede spremljanja njegove vrednosti pri otrocih s KLB. Hkrati ni dokazov, da zniževanje urata vodi v zmanjšanje napredovanja KLB (20).

PREVENTIVA IN ZDRAVLJENJE ZAPLETOV KLB

Zaplete KLB pričakujemo ob napredovanju bolezni in dodatnem zmanjšanju GFR do stopenj KLB 3–5. Mednje uvrščamo motnje v tekočinskem in elektrolitskem ravnovesju, kostno bolezen pri KLB, anemijo, arterijsko hipertenzijo, dislipidemijo, endokrinološke motnje, zastoj rasti in uremijo (1,20). Zdravljenje zapletov KLB predstavljamo v samostojnem prispevku.

PRIPRAVA NA NADOMESTNO ZDRAVLJENJE KLO

Pri otrocih s KLB je nadomestno zdravljenje nujno ob nastopu KLB stopnje 5, v izrednih situacijah tudi prej. Pri KLB stopnji 4 začnemo tako otroka in njegovo družino pripravljati na nadomestno zdravljenje KLO. Seznanimo jih z možnimi oblikami zdravljenja (presaditev ledvice, peritonealna dializa, hemodializa) ter jih poučimo o poteku in izvajanju vsake izmed naštetih, hkrati pa nenehno skrbimo za ustrezno prehrano in zdravljenje zapletov (20,31). Metode nadomestnega zdravljenja predstavljamo v samostojnem prispevku.

KAKOVOST ŽIVLJENJA

KLB pomembno vpliva na obolevnost in umrljivost otroka v odraslosti, a že v otroštvu pomembno zmanjšuje kakovost življenja otroka in celotne družine. Psihološke stiske (npr. depresija) in socialne stiske so pogosto del življenja otroka s KLB in njegove družine (32,33).

Ovirano je normalno napredovanje otroka do neodvisnosti, zaskrbljenost glede telesne podobe pa je močno povečana pri otrocih, katerih rast in pubertetni razvoj sta zakasnjena ali spremenjena, zlasti pri otrocih na kroničnem dializnem zdravljenju (32). Možnost vseživljenjskega zdravljenja z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem in kronično terapijo otežuje doseganje normalnih razvojnih ciljev v otroštvu in mladostništvu. Težava se nadaljuje v odraslosti. V primerjavi s starostno usklajenimi normativnimi podatki o populaciji je pri bolnikih z odpovedjo ledvic večja verjetnost, da bodo brezposelni in bodo imeli nižje dohodke (34,35). Velik izziv je predvsem zaposljivost v odraslosti, saj so ti bolniki pomembno finančno breme za delodajalca in dejavnik tveganja za delovni izpad. Vse to vodi v izgubo samospoštovanja, socialno osamitev ter utrujenost in slabo razpoloženje (36).

Dobro znan je tudi negativen vpliv kronične bolezni na čustveno stanje bolnikovih sorojencev. Sorojenci se pogosto počutijo zapostavljeni, saj starši bolnemu otroku nudijo izdatno telesno in duševno podporo. Zdrav otrok lahko hkrati čuti ljubosumje zaradi pozornosti, ki jo namenjajo bolnemu otroku, pa tudi krivdo, ker je sam zdrav, sorojenec pa hudo bolan (37).

Optimalna celostna obravnava omenjenih težav vključuje multidisciplinarni pristop s socialnimi delavci, psihologi in delovnimi terapevti.

ZAKLJUČEK

Osnovna obravnava otrok s KLB vključuje spodbujanje zdravega življenjskega sloga, preprečevanje napredovanja KLB, zdravljenje zapletov KLB ter pripravo bolnika in njegove družine na nadomestno ledvično zdravljenje. Poudarjamo skrb za ustrezno prehrano in nadzor nad krvnim tlakom. Otroka redno spremljamo tudi z vidika rasti in razvoja. Aktivno iščemo morebitne zaplete, ki jih ustrezno zdravimo. Pomembni sta tudi skrb za kakovost življenja otroka in multidisciplinarna obravnava.

LITERATURA

1. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 825–30.
2. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020; 97: 1117–29.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(Suppl 1): S1–266.
4. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders, Dialysis, and Transplantation Working Groups. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15: 577–89.
5. Foster BJ, Leonard MB. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 801–14.
6. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(Suppl 1): S1–290.
7. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(Suppl 3): S1–153.
8. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(Suppl 3): I–IV, S1–91.
9. KDOQI; National Kidney Foundation. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(Suppl 3): S86–108.
10. Chen W, Ducharme-Smith K, Davis L, Hui WF, Warady BA, Furth SL, et al. Dietary sources of energy and nutrient intake among children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1233–41.
11. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2–5 and on dialysis – clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 501–18.
12. Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, Paglialonga F, Oosterveld M, Tuokkola J, et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis – clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35: 519–31.

13. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD006863.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure: 2008 update. *Am J Kidney Dis*; 2009; 53(Suppl 2): S1.
15. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140: e20171904.
16. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34: 1887–920.
17. Mitsnefes MM, Pierce C, Flynn J, Samuels J, Dionne J, Furth S, et al; CKiD study group. Can office blood pressure readings predict masked hypertension? *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 163–6.
18. Barletta GM, Pierce C, Mitsnefes M, Samuels J, Warady BA, Furth S, et al. Is blood pressure improving in children with chronic kidney disease? A period analysis. *Hypertension*. 2018; 71: 444–50.
19. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, et al; CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 137–44.
20. Srivastava T, Warady BA. Chronic kidney disease in children: overview of management. *UpToDate*; 2021 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-overview-of-management?csi=419cff85-6817-4769-8029-23d5b2a1da7f&source=contentShare>.
21. Praditpornsilpa K, Kingwatanakul P, Deekajorndej T, Rianthavorn P, Susantitaphong P, Katavetin P, et al. Immunogenicity and safety of quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 recombinant vaccine in chronic kidney disease stage IV, V and VD. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 132–6.
22. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, Moulton LH, Chan C, Fivush BA; Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 33–8.
23. Bamford A, Dixon G, Klein N, Marks SD, Ritz N, Welch SB, et al. Preventing tuberculosis in paediatric kidney transplant recipients: is there a role for BCG immunisation pre-transplantation in low tuberculosis incidence countries? *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 3023–31.
24. Hewitt I, Montini G. Vesicoureteral reflux is it important to find? *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1011–7.
25. Bundovska-Kocev S, Kuzmanovska D, Selim G, Georgievska-Ismail L. Predictors of renal dysfunction in adults with childhood vesicoureteral reflux after long-term follow-up. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7: 107–13.
26. Melhem N, Rasmussen P, Joyce T, Clothier J, Reid CJD, Booth C, et al. Acute kidney injury in children with chronic kidney disease is associated with faster decline in kidney function. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1279–88.
27. Andreev E, Koopman M, Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? *J Intern Med*. 1999; 246: 247–52.
28. Flynn JT, Carroll MK, Ng DK, Furth SL, Warady BA. Achieved clinic blood pressure level and chronic kidney disease progression in children: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Cohort. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1551–9.
29. Trachtman H, Gauthier B. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease. *J Pediatr*. 1988; 112: 295–8.
30. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsnefes MM, Weaver DJ, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: 984–92.
31. Cohen C. Ethical and legal considerations in the care of the infant with end-stage renal disease whose parents elect conservative therapy. An American perspective. *Pediatr Nephrol*. 1987; 1: 166–71.
32. Tjaden L, Tong A, Henning P, Groothoff J, Craig JC. Children's experiences of dialysis: a systematic review of qualitative studies. *Arch Dis Child*. 2012; 97: 395–402.
33. Kogon AJ, Matheson MB, Flynn JT, Gerson AC, Warady BA, Furth SL, et al; Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study Group. Depressive symptoms in children with chronic kidney disease. *J Pediatr*. 2016; 168: 164–70.
34. Tjaden LA, Vogelzang J, Jager KJ, van Stralen KJ, Maurice-Stam H, Grootenhuys MA, et al. Long-term quality of life and social outcome of childhood end-stage renal disease. *J Pediatr*. 2014; 165: 336–42.
35. Groothoff JW, Grootenhuys MA, Offringa M, Stronks K, Hutten GJ, Heymans HS. Social consequences in adult life of end-stage renal disease in childhood. *J Pediatr*. 2005; 146: 512–7.
36. Murray PD, Brodermann MH, Gralla J, Wiseman AC, Harden PN. Academic achievement and employment in young adults with end-stage kidney disease. *J Ren Care*. 2019; 45: 29–40.
37. Stewart DA, Stein A, Forrest GC, Clark DM. Psychosocial adjustment in siblings of children with chronic life-threatening illness: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992; 33: 779–84.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Martina Filipič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: filipic.martina@gmail.com

PREVENTIVNI UKREPI IN VODENJE BOLNIKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO – POGLED PEDIATRA NA PRIMARNI RAVNI

PREVENTIVE MEASURES AND MANAGEMENT OF PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE – A PRIMARY CARE PAEDIATRICIAN'S PERSPECTIVE

Špela Žnidaršič Reljič¹, Nataša Marčun Varda²

¹Služba za zdravstveno varstvo šolskih otrok in mladine, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor

²Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen (KLB) je pomemben javnozdravstveni problem, saj se njeni pojavnost in razširjenost nezadržno povečujeta. Za KLB je značilno nepovratno slabšanje ledvične funkcije, ki postopno napreduje v končno ledvično odpoved. Vse stopnje KLB so povezane z večjim tveganjem srčno-žilnih bolezni, prezgodnjo umrljivostjo in slabšo kakovostjo življenja. Za KLB v otroštvu so značilne posebnosti in izzivi, kot so upočasnjena rast, spremembe v prehrani in težave v psihosocialnih prilagoditvah, kar močno vpliva na kakovost življenja teh bolnikov. Prizadevanja moramo usmeriti predvsem v preprečevanje in zgodnje odkrivanje teh bolezni, pomembno pa je tudi, da preprečujemo njihovo napredovanje in morebitne zaplete. Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo ključno vlogo pri preventivnih dejavnostih, zgodnjem prepoznavanju novoodkritih kroničnih bolezni otrok in mladostnikov ter pravočasni in ustrezni napotitvi na sekundarno ali terciarno raven obravnave, sodelujemo pa tudi pri nadaljnjem vodenju bolezni, preprečevanju zapletov in obravnavi drugih bolezni. Bistvenega pomena je redno in dosledno izvajanje preventivnih pregledov in cepljenj ter zdravstvenovzgojno ozaveščanje o zdravem življenjskem slogu, pomenu telesne dejavnosti, dojenja, zdrave prehrane in higiene ter o izogibanju tveganim vedenjem, kajenju, uživanju alkohola in drog. Na kakovost življenja otrok in mladostnikov s KLB pomembno vplivamo predvsem s skrbno obravnavo, preprečevanjem napredovanja bolezni in zapletov ter z ustreznim koordiniranjem zdravljenja in oskrbe, ki naj bo celovita in celostna, sočutna, osebna ter primerna razvojni fazi.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, otrok, mladostnik, primarni pediater, preventiva, vodenje bolnika.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem, as its incidence and prevalence are increasing. CKD is characterised by an irreversible deterioration of kidney function, which gradually progresses to end-stage renal failure. All stages of CKD are associated with an increased risk of cardiovascular disease, premature death, and reduced quality of life. CKD in childhood is characterised by specific features and challenges such as growth retardation, dietary modification and problems in psychosocial adaptations, which greatly affect the quality of life of these patients. Efforts should be focused mainly on the prevention and early detection of these diseases, but it is also important to prevent the progression and complications of the disease. As primary care paediatricians and school doctors, we play a key role in preventive activities, early recognition of newly discovered chronic diseases in children and adolescents, timely and appropriate referral to secondary or tertiary level care, and we also participate in the continuation of disease management, prevention of complications and treatment of other diseases. Regular and consistent implementation of preventive examinations, vaccinations and health education to promote awareness about a healthy lifestyle, the importance of physical activity, breastfeeding, a healthy diet and hygiene and the avoidance of risky behaviour, smoking, and alcohol and drug consumption, is essential. We significantly influence the quality of life of children and adolescents with CKD, primarily through diligent treatment, prevention of disease progression and complications, and appropriate coordination of treatment and care, which should be comprehensive and integrated, compassionate, personal and appropriate for their developmental stage.

Key words: chronic kidney disease, child, adolescent, primary level paediatrician, prevention, patient management.

UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) je pomemben javnozdravstveni problem, saj se njeni pojavnost in razširjenost nezadržno povečujeta (1). Po razpoložljivih podatkih za KLB "trpi" kar 11–13 % svetovnega prebivalstva (2).

Za KLB je značilno nepovratno slabšanje ledvične funkcije, ki postopno napreduje v končno ledvično odpoved (3). Bolezen ima visoki obolevnost in umrljivost, dolg in zahrbtn potek in je v zgodnjih fazah praviloma brezsimptomna (1). Vse stopnje KLB so povezane s povečanim tveganjem srčno-žilnih bolezni, prezgodnjo umrljivostjo in zmanjšano kakovostjo življenja (2). Bolniki z napredovalo KLB pogosto povsem izgubijo ledvično funkcijo, zato za preživetje potrebujejo nadomestno ledvično zdravljenje (NLZ), ki je zelo kompleksno in stroškovno zahtevno (1).

Pri otrocih v razvitih državah so najpogostejši vzrok KLB prirojene anomalije sečil in dedne bolezni, saj jih odkrijemo že v zgodnji fazi. V državah v razvoju pri otrocih prevladujejo pridobljeni in infekcijski vzroki KLB, bolnike pa napotijo na obravnavo šele v poznih fazah KLB (3). Pri odraslih so vzrok KLB pretežno diabetična nefropatija, arterijska hipertenzija (AH) in avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen (4).

Podatki o razširjenosti KLB pri otrocih so omejeni, kar je povezano tudi s pomanjkanjem nacionalnih registrov za to bolezen po vsem svetu in z dolgotrajnim pomanjkanjem soglasja o enotnem diagnostičnem in klasifikacijskem sistemu za KLB (3,5). V zadnjih dveh desetletjih se pojavnost KLB pri otrocih vztrajno povečuje (6). Narašča število dejavnikov tveganja, kot so prezgodnje rojstvo, nizka porodna teža, debelost, kajenje, hiperurikemija in akutna okvara ledvic, ki pomembno prispevajo k razvoju KLB (7,8). Razširjenost KLB pri otrocih znaša 56–74,7 primera na milijon starostno vezane populacije (6). Ker je KLB v zgodnjih fazah običajno brezsimptomna, jo pogosto spregledamo (7).

Za KLB v otroštvu so značilne posebnosti in izzivi, kot so upočasnjena rast, spremembe v prehrani in težave v psihosocialnih prilagoditvah, kar vse izrazito vpliva na kakovost življenja teh bolnikov (9–11). Otroci in mladostniki s KLB razvijejo več pridruženih bolezni, kot so zastoj rasti, razvojne in nevrokognitivne motnje ter srčno-žilne bolezni (7). Otroci, ki potrebujejo NLZ, imajo 30-krat višjo smrtnost kot otroci, ki niso v končni fazi KLB (12).

Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo ključno vlogo pri preventivnih dejavnostih, zgodnjem prepoznavanju novoodkritih kroničnih bolezni otrok in mladostnikov

ter pravočasni in ustrezni napotitvi na sekundarno ali terciarno raven obravnave, sodelujemo pa tudi pri nadaljnjem vodenju bolezni, preprečevanju zapletov in obravnavi drugih bolezni. Pomembno vplivamo na kakovost življenja otrok in mladostnikov s KLB, predvsem s skrbno obravnavo, preprečevanjem napredovanja bolezni in zapletov ter z ustreznim koordiniranjem zdravljenja in oskrbe, ki naj bo celovita in celostna, sočutna, osebna in primerna razvojni fazi (13).

PREVENTIVNI UKREPI ZA PREPREČEVANJE KLB

Ob upoštevanju dejstev, da KLB ogroža javno zdravje, da ima vse večji razširjenost in pojavnost, da povzroča visoke stroške zdravljenja in da pomembno zmanjšuje kakovost življenja, moramo vse sile usmeriti v njeno preprečevanje in zgodnje odkrivanje. Pomembno je učinkovito preprečevanje napredovanja bolezni in njenih zapletov (1).

Za preprečevanje obolenosti in zmanjšanje umrljivosti zaradi kroničnih nenalezljivih bolezni je nujno sodelovanje med vladnimi organizacijami, zdravstvenim osebjem in zdravstvenimi ustanovami, bolniki, družinami, vzgojno-izobraževalnimi zavodi in celotno družbo (14).

Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo pomembno vlogo pri preprečevanju bolezni ledvic. Bistvenega pomena je redno in dosledno izvajanje preventivnih pregledov in cepljenj ter zdravstvenovzgojno ozaveščanje o zdravem življenjskem slogu, pomenu telesne dejavnosti, zdravi prehrani in higieni, spolnem razvoju in spolnosti ter predvsem izogibanje tveganim vedenjem, uživanju alkohola in drog (15). Pomembno je, da prepoznamo ogrožene otroke in bolnike z že prisotno boleznijo ter preprečimo njeno napredovanje in dolgotrajno okvaro ledvic (1).

Preprečevanje KLB vključuje tri pomembne vidike:

- 1) **primarno preventivo**, katere cilj je odpraviti ali zmanjšati izpostavljenost dejavnikom, ki povzročajo ledvično bolezen;
- 2) **sekundarno preventivo**, da bi preprečili napredovanje ledvične okvare od 1. do 5. stopnje z uvedbo ustreznih ukrepov v različnih fazah kronične bolezni;
- 3) **terciarno preventivo**, s katero želimo preprečiti ali odložiti ter omiliti dolgotrajne zaplete, okvare ali invalidnost pri ugotovljeni bolezni, ki zahteva NLZ (8).

Znanje na področju prepoznavanja ogrožene pediatrične

populacije za KLB je ključno za dobro preventivo v otroštvu. Otroci in mladostniki, ki so ogroženi in potrebujejo posebno skrbno obravnavo, so otroci z družinsko anamnezo KLB ali z drugimi genetskimi boleznimi ledvic, otroci z družinsko anamnezo AH, sladkorne bolezni, srčno-žilnih bolezni pri starših, stricah in starih starših, otroci z nizko porodno težo in nedonošenčki, otroci, ki so v neonatalnem obdobju dolgotrajno bivali v bolnišnici, otroci z ledvično displazijo/hipoplazijo, tumorji ali poškodbami hrbtenjače, prirojenimi malformacijami sečil, zgodovino hemolitično-uremičnega sindroma, glomerulopatije in bolezni mehurja (nevrogeni mehur, nenevrogeni mehur, motnje delovanja spodnjih sečil) ter otroci s prekomerno telesno maso in debeli otroci (1).

Preventivno zdravstveno varstvo otrok in mladostnikov v Sloveniji ureja Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni, ki je bil prenovljen aprila leta 2021 (16,17). Izvaja se v skladu s Programom preventivnega zdravstvenega varstva za otroke in mladostnike Program ZDAJ – Zdravje danes za jutri. Pravilnik opredeljuje program sistematičnih preventivnih pregledov s presejalnimi testiranjem, obvezno in priporočeno cepljenje, vrste namenskih preventivnih pregledov, timsko obravnavo, medicinsko svetovanje ter programirano zdravstveno vzgojo glede na značilnosti posameznih razvojnih obdobj. Program preventivnega zdravstvenega varstva otrok in mladostnikov obsega različne programe v zdravstvenem varstvu za novorojenčke, dojenčke in otroke do dopolnjenega 6. leta starosti, šolske otroke in mladino do dopolnjenega 19. leta ter vzgojo za zdravje za otroke in mladostnike ter starše, vključno s šolo za bodoče starše (18).

PRIMARNA PREVENTIVA KLB

Primarna preventiva je vsekakor najboljša, saj želimo odpraviti ali zmanjšati izpostavljenost dejavnikom, ki povzročajo ledvično bolezen (8). Vključuje splošne ukrepe na ravni posameznika, skupnosti in družbe, s katerimi preprečujemo okoliščine, ki prispevajo k nastanku bolezni, in spodbujamo okoliščine, ki ohranjajo in krepijo zdravje. Usmerjena je torej na velike, na videz zdrave skupine prebivalstva (19,20).

Preprečevanje ledvičnih bolezni se mora začeti že pred otrokovim spočetjem (14). Višja vrednost indeksa telesne mase (ITM) bodoče mamice pred nosečnostjo pogosto nakazuje na višje vrednosti ITM in krvnega tlaka (KT) pri otrocih. Ker sta tako debelost kot tudi zvišan KT dejavnika tveganja KLB, predpostavljajo, da normalna telesna masa matere pred zanositvijo z veliko verjetnostjo pomeni

manjše breme KLB pri otrocih in kasneje v odraslosti (20–22).

Nosečnost in intrauterino okolje sta po Barkerjevi hipotezi kritični obdobji za oblikovanje nagnjenosti k razvoju bolezni, kot so AH, sladkorna bolezen, presnovne motnje, ledvična bolezen in druge bolezni (20,23,24). V številnih epidemioloških raziskavah so potrdili, da neugodno okolje v najzgodnejšem življenju pomeni večje tveganje za bolezni kasneje v življenju. Gre za t. i. programiranje v zgodnjem življenju ali t. i. razvojne zametke zdravja in bolezni (*angl. developmental origins of health and disease*) (20,25,26). Med dejavnike, ki neugodno vplivajo na intrauterino in zgodnje postnatalno okolje ter s tem na rast in razvoj ploda ter na kasnejši razvoj bolezni, prištevamo materine bolezni in njihovo zdravljenje, življenjski slog, zlasti prehrano, telesno dejavnost in kajenje pa tudi izpostavljenost zunanjim in notranjim toksičnim dejavnikom (20). Kakovost prehrane nosečnice, njena izpostavljenost steroidnim hormonom in stresu, prisotnost bolezni v nosečnosti, kot sta nosečnostna sladkorna bolezen in preeklampsija, dolgoročno vplivajo na presnovo ter srčno-žilno, reproduktivno in nefrološko delovanje po otrokovem rojstvu (27).

Izsledki epidemioloških raziskav potrjujejo, da sta nizka porodna teža in nedonošenost, ki ju zaznamuje znižano število nefronov, dejavnika tveganja za ledvične bolezni v odraslosti (28,29). Nedonošenost z glomerulno in tubulno nezrelostjo pomeni večjo verjetnost akutne okvare ledvic in nefrokalcinoze (30–33).

Primarna preventiva je zelo pomembna že **pred zanositvijo** in obsega izogibanje teratogenim zdravilom in drogam, preprečevanje/nadzor nad prekomerno telesno maso/debelostjo in presnovnim sindromom, nadzor nad dislipidemijo, posvečanje pozornosti prehrani bodoče mame, preprečevanje nalezljivih bolezni (rdečke, toksoplazmoza, citomegalovirus, sifilis, HIV ipd.), seznanjanje s pomenom genetskega svetovanja in prejemanje folne kisline (1). Spodbujati moramo telesno dejavnost in skrbeti za duševno zdravje. Dokazali so, da z izvajanjem energične vadbe pred nosečnostjo pomembno znižamo tveganje motenj glukoze tolerance in sladkorne bolezni v nosečnosti (34). Depresija pri bodoči nosečnici pomeni večjo verjetnost težav tudi v nosečnosti in verjetno celo potrebo po zdravljenju z zdravili, kar lahko pomembno vpliva tudi na otroka (35).

Enaki **preventivni ukrepi** so potrebni **med nadzorom nosečnic**, ki jim dodatno odsvetujemo kajenje in pitje alkohola ter v čim večji meri preprečujemo prezgodnji porod in intrauterini zastoj rasti (z ustrezno prehrano, izogibanjem teratogenim zdravilom, tobaku, alkoholu in

drugim drogam, stresu ter okužbam sečil (OS) nosečnice). Čim prej skušamo zaznati intrauterini zastoj rasti. Poskrbeti moramo za diagnosticiranje in zdravljenje okužb nosečnic, saj so potencialno teratogene in lahko povzročajo glomerulopatije (sifilis, toksoplazmoza, citomegalovirus, HIV) (1). Zelo pomembna je skrb za nosečnosti prilagojeno telesno dejavnost in duševno zdravje. Depresija matere v nosečnosti je povezana z nizko porodno težo pri otroku, a s hkratno centralno razporeditvijo maščobnega tkiva (35).

Pri nadzoru nosečnic imajo ključno vlogo ginekologi, porodničarji, družinski zdravniki in drugo zdravstveno osebje. Za ozaveščanje bodočih staršev so zelo pomembne skupinske vzgoje za bodoče starše, ki imajo v Sloveniji dolgoletno tradicijo. Zdravstveni domovi in porodnišnice po Sloveniji organizirajo tečaje z različnimi "imeni", kot so materinska šola, šola za starše in priprava na porod in starševstvo, pri čemer sodelujejo tudi primarni pediatri. Zelo poučna so izobraževalna gradiva, ki so na voljo na spletnih straneh (npr. NIJZ: Nosečnost; dosegljivo na: <https://zdaj.net/nosecnost/>), in pisna gradiva, ki jih prejmejo nosečnice (npr. Vodnik za bodoče starše: Mami! Oči! (36)).

Primarna preventiva pri nadzoru dojenčka vključuje spodbujanje doječe matere k izogibanju zdravilom, tobaku, alkoholu in drogam, preprečevanje pasivnega kajenja otroka, spodbujanje dojenja, skrb za ustrezno prehrano dojenčka in skrbno spremljanje postnatalnega razvoja. Doseganje teh ciljev zahteva ozaveščenost in sodelovanje pediatrov, zdravstvenega osebja in staršev oziroma skrbnikov otrok (1).

V Sloveniji imamo vzorno organizirano preventivno dejavnost otrok, ki vključuje posebno skrb za dojenčke. Prve preventivne preglede in presejalne teste novorojenčkov izvajajo pediatri že v porodnišnicah, ki jim sledijo organizirani obiski patronažnih medicinskih sester na domu ter številni preventivni in namenski pregledi pri primarnih pediatrih in ostalem zdravstvenem osebju. Razen somatskega pregleda preventivni pregledi obsegajo tudi zdravstveno vzgojo, tj. individualno svetovanje staršem oziroma skrbnikom otrok glede prehrane, preprečevanja avitaminoz in zobne gnilobe, nege, povijanja, spanja ter duševnega in motoričnega razvoja (37).

Zelo poučna so izobraževalna gradiva na spletnih straneh (npr. NIJZ – Dojenje; dosegljivo na: <https://zdaj.net/poporodno-obdobje/dojenje/>;

Prehrana zdravega dojenčka; dosegljivo na: <https://zdaj.net/novorojencek-in-dojencek/skrb-za-zdravje/prehrana-zdravega-dojencka/>) in pisna gradiva.

Izsledki raziskav kažejo, da imajo izključno dojeni otroci dolgoročno nižje vrednosti krvnega tlaka. Hitro pridobivanje telesne mase v prvih mesecih življenja pomeni večje tveganje za razvoj AH, medtem ko pomanjkanje hrane morda neugodno vpliva na razvoj ledvic (1).

Primarna preventiva pri otrocih in mladostnikih obsega preprečevanje prekomerne prehranjenosti/debelosti in dislipidemije, prehransko izobraževanje, spodbujanje telesne dejavnosti, izogibanje kajenju, alkoholu in drogam ter spodbujanje dojenja. Ključna je promocija prehranskega izobraževanja in spodbujanje telesne dejavnosti. Zato moramo nujno poskrbeti za ozaveščenost in sodelovanje pediatrov, šolskih zdravnikov in drugega zdravstvenega osebja ter vzgojiteljev, učiteljev, staršev oziroma skrbnikov otrok in celotne družbe. Družina in skupnost, predvsem pa starši/skrbniki, zdravstveni in pedagoški delavci, moramo biti pri tem otrokom in mladostnikom pozitiven zgled (1).

Prehranski standardi se oblikujejo v prvih dveh letih življenja, ko se razvijajo otrokove brbončice. Če je otrok v tem obdobju ustrezno usmerjen, bo imel kasneje verjetno bolj ustrezno prehrano in se ne bo soočal s prekomerno telesno maso oz. debelostjo. Kritična obdobja v otroštvu za razvoj prekomerne telesne mase/debelosti v odraslosti, so prenatalno obdobje, starost 5 let in adolescenca. Številni zapleti prekomerne telesne mase in debelosti, ki se začnejo v otroštvu, so AH (ki je višja pri debelih otrocih), sladkorna bolezen, sečni kamni, dislipidemija, ki spodbuja aterosklerozo in srčno-žilne dogodke, ter debelost v odraslosti (1). Po 2. letu starosti moramo omejiti vnos živil, bogatih z nasičenimi maščobami (< 10 % dnevni kalorij), holesterolom (< 300 mg/dan), transmaščobnimi kislinami in porabo sladkorja (38). Smernice zdrave prehrane za otroke in mladostnike so dostopne na spletnih straneh NIJZ (http://solskilonec.si/?page_id=878.3).

Starše moramo seznaniti s tveganji pasivnega kajenja. Zelo poučna so izobraževalna gradiva na različnih spletnih straneh (npr. NIJZ: Pasivno kajenje škoduje zdravju otrok in odraslih; dosegljivo na: <https://zdaj.net/izpostavljeno/pasivno-kajenje-skoduje-zdravju-otrok-in-odraslih/>).

Izjemno pomembna je telesna dejavnost, ki jo moramo spodbujati že od zgodnjega otroštva. Priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) so 60 minut zmerne do intenzivne dejavnosti na dan za otroke in mladostnike ter glede na starost udeležba pri gospodinjskih opravilih, primernih starosti (pometanje, postiljanje postelje, pospravljanje igrač ipd.). Zelo priporočljivi so družinski izleti, ki vključujejo pohodništvo, kolesarjenje, plavanje, in druge rekreacijske aktivnosti. Številne informacije o pomenu

telesne dejavnosti za otroke in mladostnike ter priporočila so dostopna na spletnih straneh (npr. NIJZ Gibalni razvoj otroka in najstnika; dosegljivo na: <https://zdaj.net/otrok/predsolski-otrok/gibalni-razvoj-otroka-ali-najstnika/>).

V zadnjih letih smo priča velikemu porastu uporabe naprav z zasloni na vseh področjih življenja in pri vseh generacijah, tudi med otroki in mladostniki, kar je predvsem posledica razvoja informacijsko-komunikacijske tehnologije in njene vpetosti v vsakdanje življenje. Čeprav so številni »načini« uporabe zaslonov lahko koristni, novi vzorci in trend naraščanja časa, prebitega pred zasloni, zahtevajo temeljit premislek glede časovnih in vsebinskih okvirov, ki še omogočajo koristno in varno uporabo za njihovo zdravje. V ta namen je v Sloveniji na pobudo primarnih pediatrov multidisciplinarna skupina strokovnjakov, ki se ukvarjajo z otroki in mladostniki, pripravila Smernice za uporabo zaslonov pri otrocih in mladostnikih, ki so dosegljive na spletnih straneh (<https://zdaj.net/izpostavljeno/smernice-za-uporabo-zaslonov-pri-otrocih-in-mladostnikih/>) in v obliki tiskanih gradiv. Uporabo elektronskih naprav (televizije, računalnikov, iger in mobilnih telefonov) moramo nadzorovati in jo časovno omejiti glede na starost otroka ali mladostnika. Do dopolnjenega 2. leta starosti pa naj otrok ne bo izpostavljen zaslonom (39).

Starši in skrbniki moramo biti otrokom in mladostnikom z zdravim življenjski slogom za zgled. Pomembno je, da skrbimo za zdravo prehrano, se izogibamo gaziranim pijačam, industrijskim sokovom, sladkarijam, klobasam, konzerviranim izdelkom in soli, uživamo veliko sadja in zelenjave ter mleko in čim manj nasičenih maščob, skrbimo za zadosten vnos kalija s sadjem ter se izogibamo hitrim prigrizkom. Redno izvajamo telesne vaje, se izogibamo pasivnemu in aktivnemu kajenju, uživanju alkohola in drog ter »prebiramo« nalepke o vsebnosti hranil (1).

Šole in vrtci bi morali v kurikulumu usposabljanj učiteljev in vzgojiteljev vključiti tudi vsebine o prehrani ter obrazložiti pojme "higiena živil", "uravnotežena prehrana" in "racionalna raba prehranskih virov" (1).

V Sloveniji primarni pediatri in šolski zdravniki s timom medicinskih sester izvajamo sistematčne preventivne in namenske preglede otrok in mladostnikov, ki obsegajo preventivne preglede in cepljenja otrok in mladostnikov, ustrezno obravnavo ter individualno svetovanje na področju zdravega življenjskega sloga in krepitve duševnega zdravja. V prostorih zdravstvenega doma ali izvajalca koncesionarja oziroma v vrtcu, šoli ali v lokalni skupnosti je organizirana vzgoja za zdravje, ki vključuje aktivno skrb za zdravje z oblikovanjem znanja, stališč in vedenjskih vzorcev za zdrav način življenja. Namenjena je otrokom, mladostnikom,

njihovim staršem ali skrbnikom, študentom in strokovnim delavcem v vzgojno-izobraževalnih zavodih. Primarni pediatri in šolski zdravniki šolskim delavcem nudimo strokovno podporo na področju zdravja otrok in mladostnikov, z njimi sodelujemo pri oblikovanju podpornega šolskega okolja, ki je naklonjeno zdravju otrok in mladostnikov, analiziramo zdravstveno stanje učencev ali dijakov posamezne šole ter šoli in staršem ali skrbnikom svetujemo glede zdravstvenih tveganj. Izvajamo različne dejavnosti na področju spodbujanja zdravega življenjskega sloga, sodelujemo s šolo pri pripravi letnega delovnega načrta na področju vsebin s področja zdravja in pripravimo letno poročilo imenovanega zdravnika šole o izvajanju preventivnega zdravstvenega varstva, ki vključuje analizo zdravja otrok in mladostnikov ter ugotovitve in predloge (17).

SEKUNDARNA PREVENTIVA KLB

Sekundarna preventiva je preprečevanje klinično izražene bolezni z iskanjem zgodnjih znakov bolezni v predkliničnem obdobju, ko simptomi bolezni še niso izraženi. V ta namen izvajamo presejanje celotne populacije (*angl.* screening) ali bolezen odkrivamo individualno (*angl.* case finding) (19,20). S sekundarno preventivo KLB preprečujemo napredovanje ledvične okvare od 1. do 5. stopnje z uvedbo ustreznih ukrepov v različnih fazah kronične bolezni (8).

Po rojstvu morajo preventivni ukrepi vključevati posebno skrb za otroke z nizko porodno težo in nedonošenčke, skrb za prehrano, spremljanje albuminurije in KT, ustrezen in zgodnji pristop k sepsi in akutni okvari ledvic ter zgodnje zdravljenje presnovnih motenj (poliurija, hiperkalemija itd.). Posebno pozorni moramo biti na klinična stanja z zmanjšanim številom nefronov (ledvična agenezija, vezikoureterni refluks (VUR) stopnje IV in stopnje V, zapora ureteropelvičnega in ureterovezikalnega stika). Previdni moramo biti pri predpisovanju nefrotoksičnih zdravil (nesteroidna protivnetna zdravila, antibiotiki – aminoglikozidi) in pri uporabi nefrotoksičnih kontrastnih sredstev. Potrebna je zgodnja korekcija hipovolemije in šoka s hitrim nadomeščanjem in vzdrževanjem volumna. Zelo pomemben je ustrezen in zgodnji pristop k OS, predvsem v prvih dveh letih življenja, ter ustrezen in zgodnji pristop h glomerulopatijam (proteinurija, AH, dislipidemije). Pomemben je nadzor nad presnovnimi boleznimi (uravnavanje glikemije, dislipidemije, proteinurije, KT), pozorni pa moramo biti tudi na redke bolezni (1).

Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo ključno vlogo pri zgodnjem prepoznavanju novoodkritih kroničnih bolezni otrok in mladostnikov ter pravočasni in ustrezni napotitvi na sekundarno ali terciarno raven obravnave (13).

Ob ukrepih, usmerjenih v ohranjanje zdravja ledvic, sta najpomembnejša ukrepa aktivno iskanje bolnikov s tveganji in njihovo spremljanje, saj KLB dolgo poteka klinično nemo (20,40,41). V Sloveniji izvajamo program iskanja potencialnih ledvičnih bolnikov v zgodnjem dojenčkovem obdobju, ko na sistematičnem preventivnem pregledu šestmesečnih otrok pri vseh pregledamo seč, da bi odkrili morebitne klinično neme prirojene napake sečil (16,20). Seč pregledujemo tudi na sistematičnih preventivnih pregledih otrok pred vstopom v šolo in v osmem razredu osnovne šole (16).

Visok KT je glavni vzrok napredujoče poškodbe ledvic. Nanj lahko posumimo zgodaj med preventivnim pregledom pri primarnem pediatru ali šolskem zdravniku in ga lahko potrdimo z ambulantnim merjenjem KT, ki ima dobro ponovljivost (1). Bolnike z AH med navidezno zdravimi otroki iščemo z merjenjem KT na preventivnih pregledih otrok in mladostnikov, kar v Sloveniji izvajamo na vseh sistematičnih preventivnih pregledih otrok in mladostnikov, starejših od treh let (16). Z renoprotektivnimi zdravili nadzorujemo AH ter poskrbimo za zmanjšanje morebitne proteinurije in izboljšanje preživetja ledvic. Čeprav je najpogostejši vzrok AH pri pediatričnih bolnikih ledvična bolezen, se je v tej starostni skupini močno povečala razširjenost primarne AH, ki je povezana z debelostjo, presnovnim sindromom in družinsko anamnezo AH (42).

Ugotavljanje debelosti kot najpomembnejšega dejavnika tveganja potrebuje za "iskanje" le antropometrične meritve, kar je poceni in enostavno izvedljivo (43). V Sloveniji izvajamo antropometrične meritve na vseh sistematičnih preventivnih pregledih otrok in mladostnikov (16). Čezmerno prehranjeni in debeli otroci imajo pomembno večje tveganje, da bodo debeli tudi kot odrasli in razvili zaplete debelosti, ki so danes pogosto prisotni že pri otrocih in mladostnikih. Prekomerno prehranjene otroke in mladostnike moramo prepoznati čim prej in jih usmeriti v terapevtske skupine, primerne njihovi starosti in razvojni stopnji. V Sloveniji v skladu s Programom preventivnega zdravstvenega varstva za otroke in mladostnike Program ZDAJ – Zdravje danes za jutri v 25 zdravstvenih domovih izvajamo program Družinska obravnava za zdrav življenjski slog, ki je intervencija na področju obvladovanja in zdravljenja debelosti na primarni zdravstveni ravni. Cilj programa je sprememba življenjskega sloga celotne družine z izobraževanjem otrok in njihovih staršev o zdravi prehrani in spodbujanjem h gibanju, kar dolgoročno vpliva na uravnavanje telesne mase. Pomembni področji v tem programu sta tudi spodbujanje k manjši izpostavljenosti napravam z zasloni in ozaveščanje o ustrezni kakovosti in količini spanja. V timu za obravnavo ogroženih otrok in za

motiviranje k spremembi življenjskega sloga sodelujejo primarni pediater, dietetik, kineziolog, psiholog in diplomirana medicinska sestra. V obravnavo so vključeni tisti učenci 3. in 6. razredov osnovnih šol v okoliših, ki jih pokrivajo izbrani zdravstveni domovi, ki so v okviru rednih sistematičnih pregledov prepoznani kot ogroženi zaradi prekomerne telesne mase (44).

Univerzalno presejanje holesterola v Sloveniji poteka že vrsto let na sistematskih preventivnih pregledih petletnih otrok (16,20,45). Hiperholesterolemija je eden glavnih dejavnikov tveganja ateroskleroze, ki je kronično napredujoče vnetje arterij. Pri otrocih z ugotovljenimi povišanimi vrednostmi holesterola ter pri njihovih starših pediatri na terciarni ravni izvajajo tudi ciljano genetsko presejanje družinske hiperholesterolemije (DH), ki je najpogostejša prirojena presnovna bolezen. S tem omogočamo zgodnjo obravnavo z ukrepi primarnega preprečevanja srčno-žilnih bolezni. Če DH ne zdravimo, je zlasti v starostni skupini mladih odraslih povezana z izjemno visokim tveganjem srčno-žilnih zapletov, ki jih ob zgodnjem odkritju bolezni lahko učinkovito preprečimo z ustreznim zdravljenjem (45).

Prisotnost OS je potrebno obravnavati kot znak anatomske ali funkcionalne nepravilnosti sečil, saj so uropatije zelo pogosti vzroki KLB pri otrocih in mladostnikih. Ponavljajoče se OS s povišano telesno temperaturo so povezane s pojavom sekundarnega brazgotinjenja ledvic. Brazgotine lahko povzročijo AH, proteinurijo in napredovanje v KLB. 38 do 50 % odraslih z brazgotinami na ledvicah postane hipertenzivnih in imajo večje tveganje za poslabšanje delovanja ledvic med nosečnostjo (45). Z vzpostavitev ustreznih navad pri izločanju seča in odvajanju blata zmanjšamo pojavnost motenj sečil, z zgodnjim diagnosticiranjem in zdravljenjem pa se izognemo visokim vrednostim tlaka v mehurju in ponavljajočim se OS, ki lahko povzročijo poškodbe ledvic. Simptomi enureze, urinske inkontinence in urgence, manevri zadrževanja seča ter spremembe v pretoku seča so znaki motenj delovanja spodnjih sečil. Z zdravljenjem z zdravili in fizioterapijo lahko zmanjšamo simptome ter preprečimo pojav sekundarnega VUR in refluksne nefropatije (42).

Z zgodnjim diagnosticiranjem in pravočasnim zdravljenjem tubulopatij, zlasti distalne tubulne acidoze in Bartterjevega sindroma, lahko preprečimo napredovanje v nefrokalcinozo. Na diagnozo posumimo pri zastojju v rasti, rahitisu, spremembah elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja ter pri AH in urolitiazii (42).

Nevrogeni mehur je posebno stanje, ki je skoraj vedno sekundarno zaradi okvar nevralne cevi, zato moramo

opraviti zgodnjo anatomsko in urodinamsko raziskavo, da bi odkrili morebitni obstoj visokotlačnega mehurja, ki je povezan s pogostejšim pojavom okvare ledvic in KLB. Indicirana sta zdravljenje z zdravili in zgodnja intermitentna kateterizacija (46).

V otroštvu so pogoste nepravilnosti spodnjih sečil, saj se v 5–10 % pojavijo pri otrocih do 7. leta starosti. Povzročajo ponavljajoče se OS in VUR v približno 30 %, najhujši primeri funkcionalne zapore spodnjih sečil pa lahko privedejo celo do KLB. Zdravljenje je dolgotrajno z antiholinergiki, biofeedbackom mišic medeničnega dna in nevromodulacijo (42).

Pri družinski anamnezi dednih nefropatij (policistična bolezen, nefronoftiza, Alportov sindrom, družinski nefrotski sindrom, cistinoza) je obvezno občasno spremljanje in izvajanje zaščitnih ukrepov za ledvice ter genetsko svetovanje (1).

Zelo pomembno je zgodnje diagnosticiranje redkih dednih bolezni in redkih bolezni, ki lahko povzročijo KLB (cistinoza, Fabryjeva bolezen, atipični hemolitično-uremični sindrom itd.), saj lahko z zdravljenjem napredovanje KLB upočasnimo ali celo preprečimo (42).

Primarni pediatri in šolski zdravniki s poznavanjem osnovnih zapletov KLB v okviru rednih sistematičnih preventivnih pregledov otrok in mladostnikov odkrijemo brezsimptomne bolnike ali pri simptomatskih bolnikih v diferencialno diagnozo vključimo KLB (47). V anamnezi smo pozorni na znake in simptome KLB ali na dejavnike tveganja KLB, kot so družinska anamneza bolezni ledvic ali AH, nizka rast, zvišan KT, ponavljajoče se OS, prenatalno ugotovljene nepravilnosti sečil, anamneza poliurije, polidipsije ali enureze, urološke ali ortopedske nepravilnosti, nepojasnjena anemija, krči ter motnje v ravnovesju tekočin in elektrolitov. Pomembni sta starost ob nastopu simptomov in njihovo trajanje. Pozorni moramo biti na simptome, ki so posledica uremije (npr. šibkost, neješčnost, utrujenost ali bruhanje) in na sistemske znake (povišana telesna temperatura, izpuščaj, artralgijske in/ali znaki artritisa), ki lahko kažejo na sistemsko bolezen (npr. Henoch-Schönleinova purpura ali sistemski eritematozni lupus) ali na znake drugih bolezni ledvic (npr. glomerulonefritise, ki se lahko kažejo z makrohematurijo ali oteklino) (48).

Telesni pregled otrok in mladostnikov s sumom na KLB vključuje določitev ravnih parametrov (telesna višina in telesna masa pri vseh otrocih ter obseg glave pri otrocih, mlajših od treh let), merjenje KT, oceno hipervolemije (otekline, na otip povečana ali boleča jetra), avskultacijo srca (prisotnost perikardialnega trenja zaradi perikarditisa

ali oslavljeni srčni toni zaradi perikardialnega izliva), avskultacijo pljuč ter oceno morebitne prisotnosti bledice (znak anemije), znakov, ki kažejo na nefrotski sindrom ali hipervolemijo. Pregledati moramo tudi ude, ki lahko razkrijejo deformacije (ki kažejo na mineralno kostno bolezen zaradi KLB), katerih mesto in vrsta sta odvisna od otrokove starosti in od vzorca porazdelitve obremenjenosti udov (49).

Anamnestični podatki, telesni pregled, krivulja rasti in razvoja otroka, osnovni laboratorijski izvidi (hemogram, nativni seč) ter meritve KT primarne pediatre in šolske zdravnike pri odstopanju od normalnega stanja usmerjajo v dodatne preiskave. Ključnega pomena pri KLB sta odkrivanje proteinurije in glomerulne filtracije z ocenitvenimi enačbami. Pri sumu na KLB ali diagnozi KLB otroke in mladostnike napotimo na terciarno pediatrično obravnavo (47).

TERCIARNA PREVENTIVA KLB

Terciarna preventiva je preprečevanje ali vsaj zmanjševanje telesnih, duševnih in socialnih posledic že izražene bolezni, da bi s kurativnimi, paliativnimi in rehabilitacijskimi ukrepi vzpostavili stanje pred boleznijo oz. čim bližje prvotnemu stanju (19,20). S terciarno preventivo želimo preprečiti ali odložiti in omiliti dolgotrajne zaplete, okvare ali invalidnost pri ugotovljeni bolezni, ki dolgoročno zahteva NLZ (8).

Med terciarnimi preventivnimi ukrepi so najpomembnejši nadzor nad KT, proteinurijo, dislipidemijo, prehrano (beljakovine in fosfor), anemijo, mineralizacijo kosti in presnovno acidozo ter normalizacija vrednosti vitamina D (1).

Pri vseh bolnikih izvajamo nefarmakološke ukrepe zdravljenja, jim svetujemo in jih izobražujemo ter redno sledimo (20,49–51). Po potrebi uvedemo tudi zdravljenje z zdravili (20).

VODENJE BOLNIKOV S KLB PRI PEDIATRIH NA PRIMARNI RAVNI

Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo pomembno vlogo pri nadaljnjem vodenju kroničnih bolezni, preprečevanju zapletov ter obravnavi drugih bolezni. Zelo pomembno je usklajevanje dela številnih strokovnjakov in vzpostavitev interdisciplinarne mreže pomoči, da v čim večji meri zmanjšamo neugodne vplive bolezni in bolnikom omogočimo čim boljše kakovost življenja, jih spodbujamo k uspešni poklicni poti ter k pomembnim in učinkovitim socialnim odnosom (52). Izsledki številnih raziskav potrjujejo, da s celostnim (t. i. holističnim) pristopom pomembno izboljšamo izid kronične bolezni (53).

Z bolnikom in družino moramo vzpostaviti dobro sporazumevanje, zdravljenje prilagajamo otrokovemu šolanju, otroka oz. mladostnika dejavno vključimo v proces zdravljenja in na prehodu v odraslost načrtujemo prehod v zdravstveno oskrbo za odrasle (54).

Prednost šolskih zdravnikov in pediatrov na primarni ravni je, da dobro poznamo družino in sorojence ter tudi njim nudimo potrebno podporo, izobraževalno in nenazadnje tudi psihoterapevtsko pomoč, s čimer bistveno olajšamo prilagoditev otrok in mladostnikov na kronično bolezen (13,53,55–57). Pomembno je, da hkrati obravnavamo telesni in duševni vidik zdravstvenih težav ter da pozornost izrecno posvetimo tudi duševnemu zdravju in psihosocialnim motnjam (anksioznost, depresivno razpoloženje) ter jim ponudimo možnost, da jih izrazijo (13,52,58,59). Kronična bolezen vpliva tudi na kognitivne sposobnosti in učenje, včasih sicer subtilno, pogosto pa s precej okrnjeno učno zmogljivostjo (predvsem zaradi odsotnosti od pouka) (13,55). Otroci in mladostniki s KLB naj kljub bolezni pouk obiskujejo čim bolj redno. Pri tem je pomembno tvorno sodelovanje med zdravstvenim strokovnim timom in šolo, s čimer otrokom in mladostnikom zagotavljamo ustrezno pomoč in prilagoditev (13).

Otroke in mladostnike s KLB ter njihove družine moramo poučiti o pomenu upoštevanja sekundarnih preventivnih ukrepov, naravi napredovanja bolezni, predpisanih zdravilih (s poudarjanjem njihovih koristi in seznanjanjem z možnimi škodljivimi učinki), ustrezni prehrani in vrstah dolgoročnih načinov NLZ (60).

Primarni pediatri in šolski zdravniki skrbno spremljamo otroke in mladostnike s KLB, s pediatri nefrologi ter drugimi zdravstvenimi strokovnjaki sodelujemo pri zdravljenju KLB in spremljajočih bolezni ter spodbujamo zdrav življenjski slog. Glede na etiologijo in stopnjo KLB v sodelovanju z infektologi pripravimo cepilni program in izvajamo cepljenja (46). Bolnikom in njihovim svojcem nudimo potrebno podporo, motivacijo, informacije in pomoč. Poleg sodelovanja z zdravstvenim osebjem se moramo povezati tudi z osebjem v vrtcih, šolah in s socialno službo ter bolnike in njihove svojce seznaniti s podpornimi društvi in skupinami za samopomoč (13).

ZAKLJUČEK

Primarni pediatri in šolski zdravniki imamo pomembno vlogo pri preprečevanju, zgodnjem prepoznavanju ter obravnavi otrok in mladostnikov s KLB. Z individualnim svetovanjem o zdravem življenjskem slogu ob preventivnih in kurativnih pregledih otrok in mladostnikov ter z ozaveščanjem lokalne skupnosti in širše družbe o

ukrepih za izboljšanje zdravja srca, ožilja in ledvic lahko preprečimo nastanek in napredovanje KLB v otroštvu in odraslosti. Večina dejavnikov tveganja za KLB pri odraslih, kot so debelost, AH, dislipidemija, sladkorna bolezen, ateroskleroza, kronične OS ali obstruktivne uropatije, se namreč začnejo že v otroštvu. Pomembno je, da prepoznamo ogrožene otroke in tiste z že prisotno boleznijo ter preprečimo napredovanje bolezni in dolgotrajno okvaro ledvic. Z zgodnjim odkrivanjem bolezni in vzpostavitvijo preventivnih ukrepov lahko zmanjšamo obolevnost, umrljivost in gospodarsko breme KLB. Primarni pediatri in šolski zdravniki pomembno vplivajo na kakovost življenja otrok in mladostnikov s KLB predvsem s skrbno obravnavo, preprečevanjem napredovanja bolezni in zapletov ter z ustreznim koordiniranjem zdravljenja in oskrbe, ki naj bo celovita in celostna, sočutna, osebna ter primerna razvojni fazi. Bolnikom in njihovim svojcem nudimo potrebno podporo, motivacijo, informacije in pomoč. Za preprečevanje obolevnosti in zmanjšanje umrljivosti zaradi kroničnih nenalezljivih bolezni je nujno sodelovanje med vladnimi organizacijami, zdravstvenim osebjem in zdravstvenimi ustanovami, bolniki, družinami, vzgojno-izobraževalnimi zavodi in celotno družbo. Družina, skupnost, predvsem pa starši oziroma skrbniki ter zdravstveni in pedagoški delavci moramo biti pri tem otrokom in mladostnikom pozitiven zgled.

“Otroci niso nikdar posebno dobro poslušali starejših, so jih pa vedno zvesto posnemali.”

(James Baldwin)

LITERATURA

1. Bernardes RDP, Bresolin NL, Penido MGM. Prevention of pediatric chronic kidney disease. Urol Nephrol Open Access J. 2020; 8: 139–46.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callagan AO, Lassero DS, Hobbs FR. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2016; 11: e0158765.
3. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediatr Nephrol. 2007; 22: 1999–2009.
4. Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TEA. Review of pediatric chronic kidney disease. Blood Purif. 2016; 41: 211–7.
5. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2015; 66(1 Suppl 1):Svii, S1–305.
6. Masalkinié J, Rudaitis Š, Vitkevič R, Čerkauskienė R, Dobilienė D, Jankauskienė A. Epidemiology of chronic kidney disease in children: a report from Lithuania. Medicina (Kaunas). 2021; 57: 112.
7. Ahn SY, Moxey-Mins M. CKD in children: the importance of a national epidemiologic study. Am J Kidney Dis. 2018; 72: 628–30.
8. Pecoraro C. Prevention of chronic kidney disease (CKD) in children. Ital J Pediatr. 2015; 41(Suppl 2): A56.
9. Greenbaum LA, Warady BA, Furth SL. Current advances in chronic kidney disease in children: growth, cardiovascular, and neurocognitive risk factors. Semin Nephrol. 2009; 29: 425–34.

10. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 475–84.
11. Shroff R, Rees L, Trompeter R, Hutchinson C, Ledermann S. Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 257–64.
12. McDonald SP, Craig JC; Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2654–62.
13. Žnidaršič Reljič Š, Ivankovič Kacjan M. Mladostnik s kronično boleznijo. In: Juričič M, ed. Zbornik člankov in prispevkov: VII. kongres šolske, študentske in adolescentne medicine Slovenije z mednarodno udeležbo: Zdravje šolarjev in mladostnikov v luči pasti sodobnega življenja. Ljubljana: Sekcija za šolsko, študentsko in adolescentno medicino pri Slovenskem zdravniškem društvu; 2017. p. 68–82.
14. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable – World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 175–9.
15. Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
16. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 19/1998, 47/1998, 26/2000, 67/2001, 33/2002, 37/2003, 117/2004, 31/2005, 83/2007, 22/2009, 17/2015, 47/2018, 57/2018, 57/2018 in 57/2021.
17. Pravilnik o spremembah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 57/2021. p. 3433.
18. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Program ZDAJ - Zdravje danes za jutri. O programu: predstavitev programa. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://zdaj.net/o-programu/predstavitev-programa/>.
19. Currie C, Blackwood R. Epidemiological basis for preventive strategies. Health Knowledge; 2016 [cited 2022 Jul 10]. Available from: www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/f1c-health-care-evaluation-health-care-assessment/f2epidemiological-basis-prestrategies.
20. Marčun Varda N. Preprečevanje bolezni ledvic in srčno-žilnih bolezni pri otrocih. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. Vpliv gibanja na rast in razvoj otroka in mladostnika; Pediatrična nefrologija; Novosti na področju pediatrične gastroenterologije, hepatologije in prehrane: Zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center; 2018. p. 77–84.
21. Ding W, Cheung WW, Mak RH. Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children. *World J Nephrol.* 2015; 4: 223–9.
22. Filler G, Rayar MS, da Silva O, Buffo I, Pepelassis D, Sharma AP. Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int Urol Nephrol.* 2008; 40: 483–8.
23. Barker DJP. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med.* 1999; 31(Suppl 1): 3–6.
24. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23: 588S95S.
25. Capra L, Tezza G, Mazzei F, Boner AL. The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. *J Pediatr.* 2013; 39: 7.
26. Tain YL, Hsu CN. Developmental origins of chronic kidney disease: should we focus on early life? *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 381.
27. Casanuello P, Krause BJ, Castro-Rodriguez JA, Uauy R. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética. *Rev Chil Pediatr.* 2015; 86:135–7.
28. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11: 135–49.
29. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, Vikse BV. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013; 382: 273–83.
30. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 248–61.
31. Hsu CW, Yamamoto KT, Henry RK, De Ross AJ, Flynn JT. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 2105–11.
32. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 151–7.
33. Bacchetta J, Cochat P. What about the long-term renal outcome of premature babies? *Arch Pediatr.* 2008; 15: 1212–22.
34. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards MV. Association of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 1200–7.
35. Gillman M, Rich-Edwards JW, Huh S, Majzoub JA, Oken E, Taveras EM, et al. Maternal corticotropin releasing hormone levels during pregnancy and offspring adiposity. *Obesity.* 2006; 14: 1647–53.
36. Tul Mandić N, Verovšek A, Vodnik za bodoče starše. Ljubljana: Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2019 [cited 2022 Jul 10]. Available from: https://www.kclj.si/dokumenti/ZT_Vodnik_z_a_bodoce_starse.pdf.
37. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Program ZDAJ - Zdravje danes za jutri. Novorojenček in dojenček: Preventivno zdravstveno varstvo. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://zdaj.net/kategorija/novorojencek-in-dojencek/preventivno-zdravstveno-varstvo/>.
38. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011; 128(Suppl 5): S213.
39. Vintar Spreitzer M, Baš D, Radšel A, Anderluh M, Vreča M, Reš Š, et al. Smernice za uporabo zaslonov pri otrocih in mladostnikih. Ljubljana: Sekcija za primarno pediatrijo Združenja za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva; 2021.
40. Schaefer B, Wühl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 1579–88.
41. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease – focus on childhood. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016; 27: 219–26.
42. Vijayakumar M, Nammalwar BR, Prahlad N. Prevention of chronic kidney disease in children. *Indian J Nephrol.* 2007; 17: 47–52.
43. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for obesity in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2017; 317: 2417–26.
44. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Program ZDAJ - Zdravje danes za jutri. O programu: Strokovna javnost. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://zdaj.net/strokovna-javnost/>.
45. Vachvanichsanong P. Urinary tract infection one lingering effect of childhood kidney diseases. *J Nephrol.* 2007; 20: 21–8.
46. Ozel Z, Dokumcu C, Akyildiz A, Avanoğlu A, Ulman I. Factors affecting renal scar development in children with spina bifida. *Ulman Urol Int.* 2007; 79: 133–6.
47. Baš D. Vloga izbranega pediatra pri otroku s kronično ledvično boleznijo. *Slov Pediatr.* 2019; 26: 299.
48. Kopač M. Anamneza in klinični pregled otroka s kronično ledvično boleznijo. *Slov Pediatr.* 2019; 26: 291.
49. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69: 184–9.
50. Litwin M. Why should we screen for arterial hypertension in children and adolescents? *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 83–92.
51. Ide N, Thompson M. Screening children for hypertension: against. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 93–100.

52. Michaud PA, Suris J, Viner R. The adolescent with a chronic condition: epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva: World Health Organization; 2007.
53. Renders C, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, Eijk van JT, Assendelft WJ, et al. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1821–33.
54. Kreft Hausmeister I. Soočanje družine s kronično boleznijo otroka in vloga zdravstvenih delavcev. In: *Otrok, družina, bolezen in zdravstveni delavci – skrb za druge in skrb zase: zbornik predavanj*. Ljubljana: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v pediatriji; 2014.
55. Yeo M, Sawyer S. Chronic illness and disability. *ABC of adolescence*. *BMJ*. 2005; 330: 721–3.
56. Hampson S, Skinner TC, Hart J, Storey L, Gage H, Foxcroft D, et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2001; 5: 1–79.
57. Wolman C, Resnick MD, Harris LJ, Blum RW. Emotional well-being among adolescents with and without chronic conditions. *J Adolesc Health Care*. 1994; 15: 199–204.
58. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 205–11.
59. DiGirolamo A, Quittner AL, Ackerman V, Stevens J. Identification and assessment of ongoing stressors in adolescents with a chronic illness: an application of the behavior-analytic model. *J Clin Child Psychol*. 1997; 26: 53–66.
60. Gulati S. Chronic kidney disease in children. *Medscape*; 2021 [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/984358-overview#a7>.

Avtor za dopisovanje:

Špela Žnidaršič Reljič, dr. med.

Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor

Služba za zdravstveno varstvo šolskih otrok in mladine

Ulica talcev 9, 2000 Maribor

e-pošta: spelazr@amis.net

OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE ZAPLETOV KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH

MANAGEMENT AND TREATMENT OF COMPLICATIONS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen vpliva na celotno telo in lahko vodi v številne zaplete. Delimo jih na srčno-žilne, kostno-mišične, endokrinološke, hematološke in nevrološke. Srčno-žilni zapleti so povezani s krajšo življenjsko dobo, kostno-mišični pa z nižjo rastjo in zmanjšano mineralizacijo kosti. S strani hematoloških zapletov prednjači anemija, z nevrološke strani pa zapoznel razvoj. Endokrinološki zapleti so pri otrocih slabše raziskani; poznamo zakasnjeno puberteto, možni pa so tudi drugi zapleti.

V obravnavi otroka s kronično ledvično boleznijo je zato pomembno, da otroka obravnavamo celostno s posebnim poudarkom na naštetih možnih zapletih, ki jih skušamo pravočasno zdraviti in preprečevati. Pri preprečevanju srčno-žilnih zapletov je pomembno, da spremljamo razvoj dejavnikov tveganja ter spodbujamo zdrav življenjski slog in zdravimo povišan krvni tlak. Z vidika motnje rasti zdravimo zmanjšano mineralizacijo s preprečevanjem sekundarnega hiperparatiroidizma, dodatkom kalcija in po potrebi ravnega hormona. Podobno tarčno hormonsko zdravimo morebitne endokrinološke motnje. Anemijo zdravimo z dodatkom eritropoetina in s skrbnim nadomeščanjem železa.

Skupni imenovalec vseh zapletov je kronična ledvična bolezen – če jo uspešno zdravimo, zmanjšujemo tudi prisotnost zapletov.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, srčno-žilni dejavniki tveganja, zmanjšana mineralizacija kosti, anemija, endokrinološke motnje, zapoznel razvoj.

ABSTRACT

Chronic kidney disease affects the whole body and can lead to many complications. They are divided into cardiovascular, musculoskeletal, endocrinological, hematological and neurological. Cardiovascular complications are associated with shorter life expectancy in these patients, and musculoskeletal complications are associated with shorter stature and reduced bone mineralization. Anemia is predominant on the hematological side and developmental delay on the neurological side. Endocrinological complications in children are less well researched; delayed puberty is known, but other complications are possible.

In the treatment of a child with chronic kidney disease, it is so important to treat the child holistically with special emphasis on the listed possible complications, and to treat and prevent them in a timely manner. Monitoring the development of risk factors, promoting a healthy lifestyle and treating high blood pressure are important in the prevention of cardiovascular complications. From the point of view of growth disorder, it is important to treat reduced mineralization by preventing secondary hyperparathyroidism, calcium supplementation and, if necessary, growth hormone. Similarly, we treat possible endocrine disorders with hormonal supplements. Anemia is treated with the addition of erythropoietin and careful replacement of iron.

The common denominator of all complications is chronic kidney disease – if we successfully treat the latter, we also reduce the presence of complications.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular risk factors, decreased bone mineralization, anemia, endocrinological disorders, delayed development.

UVOD

"Bones can break, muscles can atrophy, glands can loaf, even the brain can go to sleep, without immediately endangering our survival; but should the kidneys fail ... neither bone, muscle, gland, nor brain could carry on."

— Homer W. Smith, profesor fiziologije, znan po svojih poskusih na ledvicah in filozofskih spisih o zgodovini narave ter teoriji evolucije; 1895–1962; citat iz *Fish to Philosopher* (1,2).

Ledvici sta ključni za vzdrževanje homeostaze v telesu. Ob njihovem zmanjšanem delovanju se razvijejo posledice v številnih organskih sistemih. Glavne zaplete delimo na srčno-žilne, hematološke, kostno-mišične, endokrinološke in nevrološke. Kronično ledvično bolezen lahko spremljajo tudi številni drugi zapleti, kot so elektrolitske motnje, metabolična acidoza in nespecifični simptomi (slabost, utrujenost, izguba teka, nezadostno pridobivanje telesne mase, bruhanje) (3).

SRČNO-ŽILNI ZAPLETI KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH

Kronična ledvična bolezen pri otrocih s potrebo po dializi skrajša življenjsko dobo za 30–40 let (4), ob uspešni presaditvi ledvice pa za 25 let (5). Krajša življenjska doba je najpogostejše posledica srčno-žilnih zapletov (srčni infarkt, možganska kap) v odraslosti, zato je bistveno, da obravnavamo ostale srčno-žilne dejavnike tveganja že v okviru obravnave kronične ledvične bolezni otrok. Omenjeni zapleti so sicer v otroštvu zelo redki (3). Kronična ledvična bolezen vpliva tako na srce kot tudi na žile, a velja tudi nasprotno – srčno-žilne bolezni (debelost, dislipidemija ipd.), ki pospešujejo aterosklerozo žil, spodbujajo napredovanje kronične ledvične bolezni (4,6). Cilja obravnave srčno-žilnih dejavnikov tveganja pri otrocih s kronično ledvično boleznijo sta zato dva: preprečevanje zgodnjih srčno-žilnih zapletov v odraslosti ter zmanjševanje nadaljnjih poškodb ledvične funkcije in poglobljanja kronične ledvične bolezni.

Klasični dejavniki tveganja srčno-žilnih bolezni, kot so povišan krvni tlak, dislipidemija, sladkorna bolezen in debelost, so pri otrocih s kronično ledvično boleznijo bolj pogosti kot v splošni pediatrični populaciji (Tabela 1) (4,7). Obstajajo tudi drugi neklasični srčno-žilni dejavniki tveganja, kot so anemija, hiperparatiroidizem, hiperhomocisteinemija, pomanjkanje vitamina D, motnje v presnovi kalcija in fosfata z motnjo mineralizacije kosti ter povišane vrednosti lipo lipoproteina (a) (4,7).

Tabela 1: Razširjenost (prevalenca) klasičnih dejavnikov tveganja pri otrocih s kronično ledvično boleznijo na dializi ali po presaditvi (4).

Dejavnik tveganja	Razširjenost pri KLB 2.–4. stopnje (%)	Razširjenost pri otrocih na dializi (%)	Razširjenost pri otrocih po presaditvi (%)
povišan krvni tlak	50	50–75	70–80
dislipidemija	45	40–90	55–85
presnovne motnje	30	50	30–65
debelost	33	12	15–30

Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen.

Po drugi strani tudi kronična ledvična bolezen vpliva na napredovanje srčno-žilnih bolezni. Proces je zapleten in vključuje številne patofiziološke mehanizme, vključno z mehanizmom zadrževanja tekočin, aktiviranjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kroničnim vnetjem in oksidativnim stresom ter aktivacijo simpatičnega živčnega sistema (4). Med razvojem kronične ledvične bolezni pride do sprememb na srcu in žilah, ki so neodvisne od prisotnosti ostalih srčno-žilnih dejavnikov.

Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo ugotavljamo večjo togost arterij in debelino intime medije karotidne arterije (8,9). Prizadetost žil je posledica diferenciacije celic gladkih mišic tunike medije ožilja v celice, ki spominjajo na celice, iz katerih nastaja kostnina, do česar pride v razvoju kronične ledvične bolezni. Proces se imenuje tudi Mönckebergova skleroza ter je povezan s staranjem žil in z napredujočo kalcifikacijo. Pri otrocih s kronično boleznijo je včasih veljalo prepričanje, da je Mönckebergova skleroza posledica neravnovesja kalcija in fosforja v sklopu kronične ledvične bolezni, v nedavnih raziskavah pa ugotavljajo, da so pri otrocih s kronično ledvično boleznijo znižane koncentracije fizioloških inhibitorjev kalcifikacije (fetuin A, osteoprotegerin, pirofosfat, matrični protein Gla) (4,10,11). Raziskujejo tudi vlogo fibroblastnega rastnega dejavnika 23 (FGF-23) in njegovega koreceptorja, imenovanega Klotho protein. Njuna koncentracija je spremenjena zgodaj v poteku bolezni in sta v raziskavah *in vitro* pomembno prispevala h kalcifikaciji žil (12).

Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo je bolj pogosta hipertrofija levega prekata, in sicer v 20–30 % pri otrocih s kronično ledvično boleznijo 2. do 4. stopnje, vse do 85 % pri otrocih na dializi (13,14). Sistolni krvni tlak se je izkazal za najpomembnejši neodvisni dejavnik hipertrofije levega prekata pri otrocih s kronično ledvično boleznijo (15). Hipertrofija levega prekata je lahko koncentrična ali ekscentrična. Prva je pogostejše povezana s hipertenzijo in povišano komplianco žil, druga pa z volumsko preobremenitvijo (16). Ob hemodinamskih

dejavnikih na hipertrofijo levega ventrikla delujejo tudi drugi dejavniki, kot so oksidativni stres, aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kronično vnetje in FGF-23. Številne še raziskujejo (17,18).

Obravnava in zdravljenje

Obravnava srčno-žilnega tveganja pri otrocih s kronično ledvično boleznijo temelji na zdravljenju spremenljivih dejavnikov, kot so hipertenzija, dislipidemija, debelost, motnje presnove glukoze in ustreznost nadomestnega ledvičnega zdravljenja (15). Optimalna rešitev za otroke na dializi je presaditev ledvice, ki pomembno zmanjša srčno-žilno tveganje zaradi kronične ledvične bolezni. Še vedno pa je prisotna določena stopnja srčno-žilnega tveganja zaradi imunosupresivnega zdravljenja, kar pomeni, da je večja pozornost srčno-žilnim dejavnikom izjemnega pomena – ne glede na stopnjo kronične bolezni (4).

Ciljni krvni tlak pri otrocih s kronično ledvično boleznijo je pri 50. percentilu za starost, spol in višino. Dosegamo ga z uvedbo nefarmakoloških ukrepov (prehrana, zmerna telesna dejavnost). Če s temi ukrepi nismo uspešni in krvni tlak naraste nad 90. percentil za starost, spol in višino, je potrebno zdravljenje z zdravili (19). Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo 2. do 4. stopnje je zaradi renoprotektivnega učinka te skupine antihipertenzivov zdravljenje izbire zaviralec angiotenzinske konvertaze oziroma blokator angiotenzinskih receptorjev, zlasti pri bolnikih s proteinurijo (4,15). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je glede na volumsko stanje včasih zdravljenje izbire diuretik (20).

Izjemnega pomena je tudi vzdrževanje normalne telesne teže. Z vidika srčno-žilnih dejavnikov tveganja je v ospredju prekomerna prehranjenost, ki je pri otrocih s kronično ledvično boleznijo predvsem zaradi zmanjšane telesne dejavnosti bolj razširjena (Tabela 1) (21). Podobno je bolj pogosta dislipidemija, ki je neredko povezana z zmanjšano telesno dejavnostjo. Primarno zdravljenje obsega nefarmakološke ukrepe, saj o uporabi zdravil pri teh za zdaj ni dovolj podatkov (22). Redkeje se v otroški dobi v povezavi z debelostjo razvije sladkorna bolezen tipa 2. Zaplet lahko bistveno poslabša ledvično funkcijo in napoved izida pri posamezniku, zato je pomembno, da vrednost krvnega sladkorja uravnavamo z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi (4).

V patogenezi pospešene ateroskleroze še vedno ni jasna vloga neravnovesja mineralov. Pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov priporočamo preprečevanje hiperfosfatemije in vzdrževanje normalnih vrednosti vitamina D, da bi preprečili pojav hiperparatiroidizma. V

prvi vrsti zmanjšamo vnos fosfatov s prehrano, čeprav je s slabšanjem ledvične funkcije hiperfosfatemija neizogibna. V teh primerih so na mestu vezalci fosforja (sevelamer, kalcijev acetat), redkeje kalcimimetiki, saj je tovrstnih raziskav malo. Smernice pri napredovali ledvični bolezni prav tako priporočajo omejitve kalcija zaradi nevarnosti njegovega nalaganja v mehka tkiva, a le za polovico dnevnega vnosa, saj je kalcij v otroštvu izjemnega pomena. Ob tem moramo nujno poskrbeti za nadomeščanje vitamina D (23).

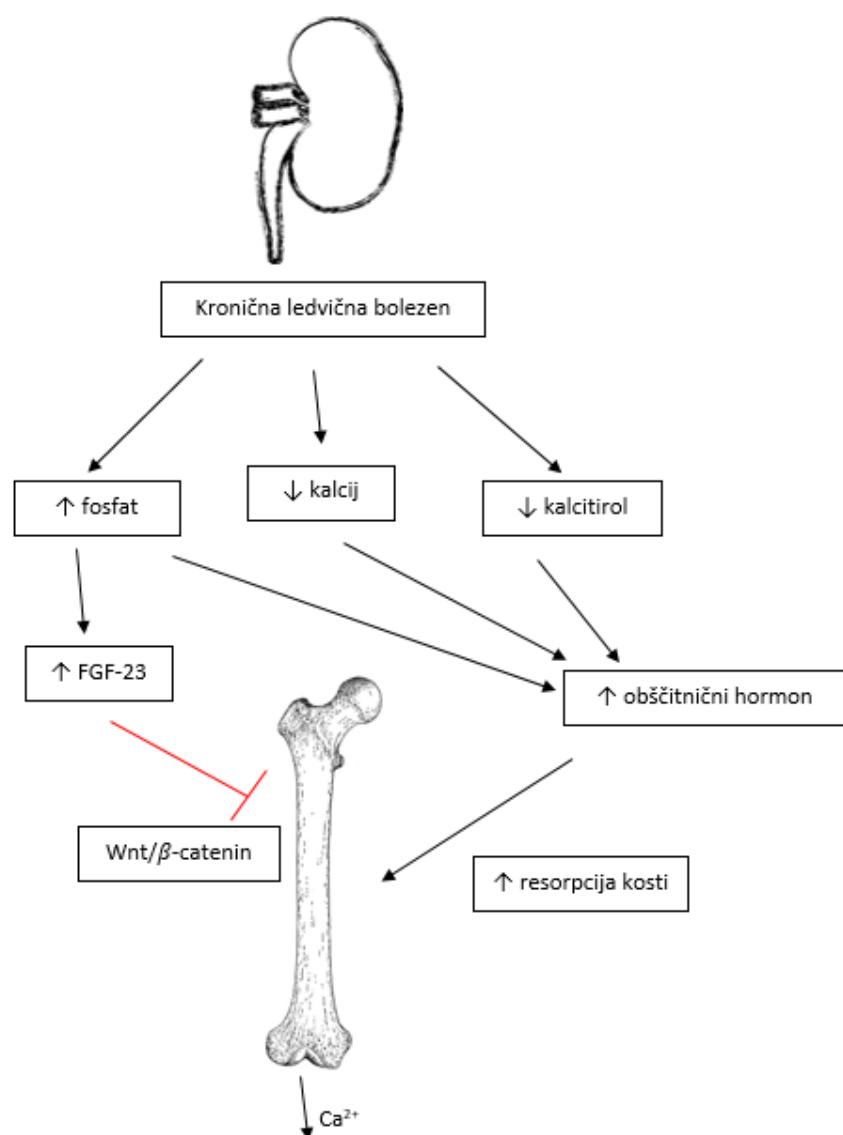
Z zdravljenjem dejavnikov tveganja tudi upočasimo napredovanje kronične ledvične bolezni, ki je sama po sebi dejavnik tveganja srčno-žilnih zapletov.

SKELETNI ZAPLETI KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH

Neravnovesje mineralov v sklopu kronične ledvične bolezni ni povezano le s srčno-žilnim tveganjem, ampak tudi z neravnovesjem presnove kosti. V zadnjih letih bolezen kosti imenujemo mineralna in kostna bolezen v sklopu kronične ledvične bolezni (*angl.* chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD), ki obsega triado biokemijska neravnovesja (kalcij, fosfat, obščitnični hormon, kalcitriol), motnje kosti (nizka rast, pomanjkljiva mineralizacija kosti s povečanim tveganjem zlomov) ter zunajskeletne kalcifikacije (kalcifikacije arterij in povečano srčno-žilno tveganje) (24).

V patogenezi skeletnih motenj kronične ledvične bolezni, ki jo prikazujemo na Sliki 1, pride do neravnovesja kalcija, fosfata, kalcitriola in obščitničnega hormona. Z zmanjševanjem glomerulne filtracije se zmanjša izločanje fosfatov, hkrati pa ob ledvični bolezni pride do zmanjšane 1-alfa-hidroksilacije 25-hidroksivitamina D in do zmanjšanega nastanka aktivne oblike vitamina D. S tem pride do zmanjšane črevesne absorpcije kalcija, kar vodi v hipokalcemijo in povečano tvorbo obščitničnega hormona. Slednji vpliva na povečano fosfaturijo preko stimulacije ledvičnega P-Na kotransporterja. Ob tem se poveča resorpcija kosti in sprošča kalcij. Hkrati hiperfosfatemija spodbudi signalno pot FGF-23, ki lahko neposredno zavira signalno pot (Wnt/ β -catenin), ki je sicer fiziološko potrebna za mineralizacijo kosti. Z naštetimi mehanizmi se poveča izločanje fosfatov iz telesa in mobilizira kalcij iz kosti ter posledično poruši kostna arhitektura s splošno demineralizacijo in povečanim tveganjem za zlome (25–27).

Otroci s kronično ledvično boleznijo imajo pogosto bolečine v kosteh, kostne deformacije in trikrat večjo verjetnost za zlome v primerjavi z zdravimi vrstniki (28,29). Polovica



Slika 1: Patogeneza skeletnih motenj pri kronični ledvični bolezni.

otrok s kronično ledvično boleznijo glede na genetsko nagnjenost ne doseže primerne končne višine in ostanejo nizke rasti, saj motnje v presnovi mineralov vplivajo tudi na endohondralno osifikacijo, ki je odgovorna za longitudinalno rast kosti (30,31).

Obravnava in zdravljenje

Zgodnje spremljanje omenjenih mineralov in hormonov je bistveno za pravočasno odkrivanje skeletnih bolezni, ki spremljajo kronično ledvično bolezen. Smernice trenutno pri vseh otrocih s kronično ledvično boleznijo stopnje 2 in več priporočajo redno merjenje kalcija, fosfata, alkalne fosfataze, obščitničnega hormona in kalcitriola. Cilj zdravljenja je preprečevanje in zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma (31) in vključuje zdravljenje hiperfosfatemije, nadomeščanje vitamina D, zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma s

kalcimimetiki ter zdravljenje nizke rasti z rastnim hormonom. Slikovno si znižano mineralno gostoto najpogosteje prikažemo z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (*angl.* dual-energy X-ray absorptiometry), pri kateri za znižano mineralno gostoto veljajo vrednosti, nižje od dveh standardnih odklonov od aritmetične sredine. Druge slikovne metode so pri odkrivanju zmanjšane mineralne gostote omejene. Dvoenergijska rentgenska absorpciometrija je uporabna zlasti pri otrocih, saj zahteva zgolj majhne odmerke ionizirajočega sevanja, trajanje preiskave je kratko (3–5 min) in ima na voljo dobre referenčne standarde za otroke, stare 5–20 let. Meritve vsakega posameznega otroka moramo nujno primerjati s standardi za starost, spol in velikost telesa; normalna ocena Z-vrednosti je med $-2,0$ in $+2,0$. Za postavitev diagnoze pediatrična osteoporoza je potrebna anamneza zlomov – bodisi kompresijskega zloma vretenc ali dveh oz. več zlomov dolgih kosti do starosti 10 let ali treh oz. več zlomov dolgih kosti pri kateri koli starosti do 19 let. Dodatno lahko pri diagnosticiranju osteomalacije in spremljanju opravimo tudi biopsijo kosti (32).

Hiperfosfatemijo preprečujemo z zmanjšanim vnosom fosfata in z uvedbo vezalcev fosforja (31,33). Vnos fosforja omejimo na 80 % priporočenega dnevnega vnosa z ustreznim vnosom ostalih hranil, zlasti beljakovin. V tem pogledu je za preprečevanje zapletov kronične ledvične bolezni ključna vloga dietetika (31). Če z dieto nismo uspešni, pridejo v poštev vezalci fosforja, na prvem mestu kalcijeve soli (kalcijev karbonat, kalcijev acetat, kalcijev citrat). Uporaba slednjih lahko v visokih odmerkih povzroči hiperkalcemijo, zlasti ob dodajanju vitamina D. Celokupni dnevni vnos kalcija ob tem ne sme presegati 200 % priporočenega dnevnega vnosa (33). Povišan vnos kalcija lahko dodatno privede do povečane žilne kalcifikacije in togosti žil, kar dodatno omejuje njihovo uporabo (34). Zato se pogosto odločamo za alternativne vezalce fosforja, kot je najpogosteje uporabljan sevelamer. Gre za hidrogel iz križno vezanih polialilaminov, ki vzdržuje normokalcemijo in hkrati vpliva na bolj ugoden lipidni profil (35). Obstajajo tudi drugi vezalci fosforja, vendar je njihova uporaba zaradi neželenih učinkov omejena. Eden izmed njih je lantanov karbonat, ki je težka kovina in se

nalaga v različnih tkivih. Podobno velja za aluminijeve soli, saj njihovo uporabo omejuje toksičnost. Alternativa je tudi magnezijev karbonat, ki pogosto povzroča drisko, motnjo serumske ravni magnezija in hiperkalemijo (33). Vezalci delujejo tako, da vežejo fosfor, ki ga vnašamo s hranili, zato jih moramo zaužiti pred vsakim večjim obrokom (31).

Nadomeščanje vitamina D neposredno zavira nastajanje obščitničnega hormona in razvoj sekundarnega hiperparatiroidizma. Priporočamo ga pri otrocih s kronično ledvično boleznijo 2. stopnje ali več in koncentracijo vitamina D pod 75 nmol/l (30 ng/ml). Aktivne analoge vitamina D (kalcitriol, parikalcitol, dokserkalciferol, alfakalcidiol) uvedemo tudi pri povišani koncentraciji obščitničnega hormona ne glede na morebitne normalne koncentracije elektrolitov in vitamina D. Koncentracijo kalcija in fosforja moramo po uvedbi zdravljenja spremljati vsaj enkrat na mesec tri mesece in nato vsaj na tri mesece (36).

Zdravljenje s kalcimimetiki je dodatna možnost zdravljenja sekundarnega hiperparatiroidizma. Najpogostejše uporabljena učinkovina je cinakalcet, ki je alosterični aktivator za kalcij občutljivih receptorjev z raznovrstnimi učinki. Znižuje FGF-23, kalcij in fosfor (37), ni pa dokazano uspešen pri zmanjševanju kalcifikacije žil in preprečevanju srčno-žilnih zapletov (38). Kalcimimetiki so v raziskavah na živalih dokazano povečali število osteoklastov in tako povečali erozijo kosti. V sicer majhnem številu raziskav zmanjšane mineralizacije pri otrocih ob uporabi kalcimimetikov niso zasledili, a dolgoročnih raziskav niso opravili. Nedvomno je potrebna visoka stopnja previdnosti, saj se za kalcij občutljivi receptorji izražajo tudi v rastni plošči, zato lahko kalcimimetiki dodatno vplivajo na nižjo rast (39).

Zdravljenje nizke rasti z rastnim hormonom je varna in učinkovita metoda zdravljenja nizke rasti pri otrocih s kronično ledvično boleznijo. Indicirana je takoj, ko opazimo upočasnjeno rast oziroma ko je višina pod 3. percentilom ali hitrost rasti pod 25. percentilom za spol in starost pri otrocih s kronično ledvično boleznijo 3. stopnje ali več. Pred uvedbo zdravljenja je potrebno slikanje levega zapestja za oceno kostne starosti in oceno primernosti uvedbe zdravljenja. Iskati moramo tudi druge dejavnike tveganja nizke rasti in zagotoviti optimalno prehrano. Zdravljenje je bolj uspešno pred začetkom dialize. Priporočen odmerek je 0,045–0,05 mg/kg v subkutani obliki. Primarni cilj je doseči višino genetskega kanala. Če smo uspešni, lahko zdravljenje prekinemo. Zdravljenje z rastnim hormonom moramo prekiniti tudi pred presaditvijo ledvice in ga ponovno uvesti najmanj leto dni po presaditvi po oceni spontane rasti (40).

ENDOKRINOLOŠKI ZAPLETI KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH

Na nizko rast lahko vpliva motnja ravnega hormona z endokrinološkega vidika. Kronična ledvična bolezen pomembno vpliva na endokrino os hipotalamus-hipofiza, ki je občutljiva že na najmanjše spremembe v homeostazi. Raven ravnega hormona je lahko normalna, pri neodzivnosti tarčnega tkiva na rastni hormon pa so lahko njegove koncentracije zvišane. Neodzivnost tarčnih tkiv je vsaj delno povezana s povišano koncentracijo vezajočih proteinov za inzulinu podoben rastni dejavnik (angl. insulin-like growth factor binding proteins, IGFBPs), ki se pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo pospešeno sintetizirajo v jetrih, a je njihovo izločanje skozi ledvice manjše. Tako je njihova koncentracija v krvi povišana in v večji meri vežejo inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (41).

Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo ugotavljamo tudi druge endokrinološke motnje, ki jih predstavljamo v Tabeli 2 (41). Pomemben dejavnik v patogenezi endokrinoloških motenj je tudi zdravljenje s kortikosteroidi (42).

Tabela 2: Vpliv kronične ledvične bolezni na tarčne organe/hormone osi hipotalamus-hipofiza.

Hormoni	Vpliv kronične ledvične bolezni
spolni organi	↑ gonadotropini (inhibicija pulzov) ↑ FSH, LH ↓ testosteron, estrogen
ščitnica	neodzivnost na tirotropin ↔ ali ↑ TSH ↓ T3, ↔ T4
nadledvična žleza	↔ kortikotropin, ACTH ↑ glukokortikoidi
rastni hormon	↔ somatotropin, somatostatin neodzivnost na rastni hormon →, ↔ ali ↑ IGF-1 ↔ ali ↓
prolaktin	↔ prolaktin sproščujoči faktor, prolaktin inhibirajoči faktor ↑ prolaktin

Legenda: FSH – folikel stimulirajoči hormon; LH – luteinizirajoči hormon; TSH – tiroidni stimulirajoči hormon; T3 – trijodtironin; T4 – tiroksin; ACTH – adrenokortikotropni hormon; IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1.

Spolni hormoni so pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo pogosto spremenjeni, manj pa je podatkov o stanju pri otrocih. Zmanjšano je pulzatilno izločanje gonadotropinov, katerih koncentracija je običajno povečana. Spremembo izločanja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo povezujejo tudi s hiperprolaktinemijo, ki je posledica manjšega izločanja prolaktina skozi ledvice in njegovega

povečanega nastajanja zaradi inhibicije dopaminergične aktivnosti v hipofizi, ki je povezana s kronično ledvično boleznijo. Omenjeno vodi v hipergonadotropni hipogonadizem, ki dodatno vpliva na zaplete kronične ledvične bolezni. Pri moških je tako zmanjšano izločanje testosterona s posledično zmanjšano mišično močjo, povečano arterijsko togostjo in povečanim tveganjem srčno-žilnih zapletov. Podobno hipogonadizem pri moških vpliva na zmanjšano mineralizacijo kosti in poglobljanje CKD-MBD. Pri ženskah pride do motenj menstrualnega cikla, ovulacije in plodnosti. Podobno pomanjkanje spolnih hormonov vpliva na zmanjšano mineralizacijo kosti in povečano srčno-žilno tveganje (41).

Pri predpubertetnih otrocih s kronično ledvično boleznijo, predvsem pri tistih, ki potrebujejo nadomestno ledvično zdravljenje, ali pri tistih po presaditvi, ponavadi zasledimo zakasnjeno puberteto in zmanjšano pubertetno rast. Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo je puberteta zakasnjena za približno 2–3 leta, a ob nastopu poteka normalno (42). Reprodukтивna zmožnost v odraslosti je pogosto zmanjšana (43).

Motnje v ščitničnih hormonih lahko v prvi vrsti vplivajo na razvoj kronične ledvične bolezni. Pri otrocih s kongenitalnim hipotiroidizmom so pogostejše prisotne ledvične in urogenitalne malformacije (41). V okviru kronične ledvične bolezni je najpogostejše prisoten nizek trijodtironin (T3). Najdbo pripisujejo različnim mehanizmom, kot so metabolna acidoza, pomanjkanje selen (pomemben kofaktor pri sintezi hormona) in povečana izguba beljakovin skozi ledvici pri nekaterih ledvičnih boleznih, saj je večina ščitničnih hormonov vezana na beljakovine v plazmi (41).

Pri kronični ledvični bolezni je moteno delovanje hormonov nadledvičnih žlez, a ne zaradi vpliva na os hipotalamus-hipofiza, temveč zaradi zmanjšane presnove kortizola. Povišane vrednosti kortizola dodatno vplivajo na demineralizacijo kosti in povečan katabolizem beljakovin (41).

Obravnava in zdravljenje

Endokrinološki zapleti kronične ledvične bolezni so številni in zahtevajo obravnavo z vseh vidikov. Poskrbeti moramo predvsem za vzdrževanje čim boljše ledvične funkcije, optimalno ledvično nadomestno zdravljenje in zgodnjo presaditev ledvic (42). Uporabo kortikosteroidov zmanjšamo na najnižjo možno raven in vzdržujemo primerno prehranjenost (43).

Posamezne zaplete sicer obravnavamo glede na njihovo prisotnost. Nizko rast zdravimo z rastnim hormonom (40), pred uvedbo zdravljenja pa moramo določiti tudi vrednost

ščitničnih hormonov in inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1. Ob pomanjkljivem delovanju ščitnice in nizki rasti ščitnične hormone nadomeščamo (40), s čimer zmanjšamo napredovanje kronične ledvične bolezni (44). Opozoriti moramo, da lahko prekomerni eksogeni vnos ščitničnih hormonov vodi do povečanega katabolizma beljakovin ter do dodatne demineralizacije kostnine in motenj srčnega ritma (41).

Ob pomanjkanju spolnih hormonov moramo najprej izključiti druge vzroke hipogonadizma, sicer pa je nadomestno zdravljenje s spolnimi hormoni na mestu predvsem z vidika razvoja sekundarnih spolnih znakov (42). Ob hiperprolaktinemiji bromokriptin sicer zmanjša raven prolaktina, kar pa v večini ne izboljša odzivnosti tarčnih tkiv na spolne hormone (41).

Dokazovanje hiperkortizizma je pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo zaradi manjšega izločanja kortizola skozi ledvici nezanesljivo. Najbolj zanesljiv je deksametazonski supresijski test, pri katerem so navadno potrebni višji odmerki. Omeniti moramo tudi, da je ob kronični ledvični bolezni motena presnova eksogenih kortikosteroidov z zmanjšanim izločanjem prednizolona in povečanim izločanjem deksametazona, medtem ko je izločanje metilprednizolona nespremenjeno (41).

HEMATOLOŠKI ZAPLETI KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH

Najpomembnejši hematološki zaplet kronične ledvične bolezni je anemija, ki se v večini pojavi, ko se vrednost glomerulne filtracije zniža pod 60 ml/min/1,73 m² (45). Glavna dejavnika zapleta sta pomanjkljiva sinteza eritropoetina v kronično okvarjenih ledvicah in pomanjkanje železa. Za slednje je tradicionalno veljalo, da je posledica pogostih odvzemov krvi in zapletov ob dializi, a izsledki novjših raziskav kažejo, da kronična ledvična bolezen vodi do sprememb v presnovi železa, ki prispevajo k razvoju anemije in pri teh bolnikih zahtevajo dodatke železa. Delno je sinteza hemoglobina zavrneta zaradi povišanega hepcidina ob kronični ledvični bolezni. Spremembe v homeostazi železa imajo skupaj s terapevtskim dodajanjem železa pleiotropne učinke na številne organske sisteme. Ker učinkujejo na vnetje, oksidativni stres, ledvično fibrozo, srčno-žilne bolezni in CKD-MBD (46), je zdravljenje z železom pri zdravljenju anemije bistvenega pomena.

K poglobljanju anemije prispevajo tudi kronična izguba krvi, hiperparatiroidizem, toksičnost aluminija, hemoglobinopatije, pomanjkanje vitamina B12 in folatov, hemoliza in neželeni učinki zdravil (imunosupresivi, inhibitorji angiotenzinske konvertaze) (45,47).

Obravnava in zdravljenje

Diagnozo postavimo z meritvijo koncentracije hemoglobina v eritrocitih. Število retikulocitov je pomembno za spremljanje odzivakostnega mozga na anemijo. Preverjamo tudi zaloge železa (železo, feritin, transferin), ki so lahko ob kroničnem vnetju lažno spremenjene. Z elektroforezo lahko odkrijemo spremljajočo hemoglobinopatijo. Ob nejasni etiologiji pride v diferencialnodiagnostičnem postopku v poštev tudi punktiranje kostnega mozga (48).

Zdravljenje anemije temelji na dajanju eritropoetina in dodatku železa. Pri otrocih pred dializo priporočamo skupni odmerek eritropoetina 150 E/kg/teden v treh odmerkih (po nekaterih raziskavah lahko zdravljenje izvajamo vsak 2. ali 3. teden), pri otrocih na peritonealni dializi v skupnem odmerku 200–250 E/kg/teden v treh odmerkih, pri otrocih na hemodializi pa 250–300 E/kg/teden (45). Darbepoetin alfa je sintetiziran analog z daljšo razpolovno dobo, ki ga pri otrocih na hemodializi dajemo enkrat tedensko (45).

Nadomeščanje železa je pri otrocih s kronično ledvično boleznijo bistveno bolj zahtevno. Prvi pogoj uspešnega nadomeščanja je prisotnost zadostne količine eritropoetina. Kljub temu smo z oralnim nadomeščanjem železa pogosto neuspešni. Priporočeni skupni odmerek je 2–3 mg/kg/dan vse do najvišjega skupnega odmerka 6 mg/kg/dan v dveh ali treh odmerkih. Peroralni vnos mora biti ločen od prehrane s kalcijem (mleko in mlečni izdelki) ter vezalcev fosfatov in antacidov, ki zmanjšujejo njegovo absorpcijo (45). Zaradi slabe absorpcije je ob spremenjeni presnovi železa kljub temu včasih potrebno intravensko nadomeščanje, a je povezano z neželenimi učinki, vključno z imunske posredovanimi reakcijami, ki lahko povzročijo anafilaksijo ter sproščanje bioaktivnega in delno nevezanega železa v obtok, kar povzroča oksidativni stres in hipertenzijo (49).

Zdravljenje anemije je izjemno pomembno, saj je stopnja anemije povezana s hipertrofijo in diastolno disfunkcijo levega ventrikla (50), hkrati pa učinkovito zdravljenje pomeni boljšo kakovost življenja ter boljše kognitivne funkcije, telesno dejavnost in delovanje srčno-žilnega sistema (45).

NEVROLOŠKI ZAPLETI KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI PRI OTROCIH

Cilj zdravljenja kronične ledvične bolezni je omogočanje normalne rasti in kognitivnega razvoja. Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo se pojavljajo različni nevrokognitivni primanjkljaji (51). Najpogostejši nevrolški zaplet pri otrocih s kronično ledvično boleznijo je razvojni

zaostanek, ki je v obratnem sorazmerju z otrokovo starostjo ob nastopu kronične ledvične bolezni. S slikovnimi preiskavami so odkrili tudi znake ishemije in atrofije možganovine, klinično pa povezanost z epileptičnimi napadi, encefalopatijami, perifernimi nevropatijami in izgubo sluha. Nekateri od naštetih so lahko posledica primarne bolezni, ki hkrati povzroča ledvično odpoved in motnje v delovanju živčnega sistema (52).

Obravnava in zdravljenje

Pri preprečevanju nevrolških primanjkljajev je ključno ustrezno zdravljenje kronične ledvične bolezni z optimalnim nadomestnim ledvičnim zdravljenjem in zdravljenje hkratnih zapletov, kot so anemija, motnje mineralizacije in srčno-žilni dejavniki tveganja (53). V okviru celostne obravnave bolnika s kronično ledvično boleznijo moramo spremljati nevrokognitivni razvoj. Zaradi podcenjene pojavnosti ishemičnih zapletov osrednjega živčnega sistema pride v poštev tudi magnetnoresonančno slikanje, s katerim želimo pravočasno odkriti morebitne spremembe v možganovini in se ustrezno odzvati z bolj intenzivno modifikacijo spremenljivih dejavnikov tveganja (54).

ELEKTROLITSKE MOTNJE

V okviru kronične ledvične bolezni lahko pride do različnih elektrolitskih motenj. Motnje v homeostazi natrija so ponavadi prisotne že ob končni ledvični odpovedi, saj lahko vsak nefron pomembno poveča izločanje natrija. Težje pa ledvici kompenzirata nenaden večji vnos natrija, pri katerem lahko pride do zadrževanja tekočin, edemov in povišanega krvnega tlaka. Edemi se sicer pojavijo, ko se hitrost glomerulne filtracije zmanjša pod 15 ml/min/1,73 m², redkeje prej, razen ob glomerulni bolezni s pomembno proteinurijo. Edeme zdravimo z omejevanjem soli v prehrani, če nismo uspešni, dodamo diuretike zanke (3).

Podobno motnje v homeostazi kalija nastopijo ob končni ledvični odpovedi predvsem zaradi ponovno povečane zmogljivosti preostalih nefronov za izločanje kalija, pri čemer je lahko hkrati povečano tudi izločanje kalija skozi črevo. Do hiperkalemije lahko vseeno pride ob nenadnem povečanem vnosu, metabolni acidozi ali uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem. Hipokalemija pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo je najpogostejše povezana z izgubami skozi prebavila. Pri blagi hiperkalemiji sta prva ukrepa omejitev kalija v prehrani in uvedba diuretika zanke, pri hujši hiperkalemiji pa postopamo po običajnem algoritmu za hiperkalemijo (kalcijev glukonat, inzulin z glukozo) (3).

UREMIČNI SINDROM

Napredujoče poslabšanje delovanja ledvic spremlja kompleksna klinična slika, ki jo imenujemo pediatrični uremični sindrom. Gre za stanje s kopičenjem toksičnih organskih presnovkov zaradi zmanjšane izločanja skozi ledvice, ki povzroča plejado simptomov: slabost, bruhanje, izgubo teka, hujšanje, motnje zavesti (tj. zmedenost, agitacijo, psihozo, krče, komo), nenormalne krvavitve, motnje srčnega ritma, perikarditis in plevralni izliv. Skoraj vse klinične raziskave o zadrževanju uremičnih presnovkov so opravili pri odraslih bolnikih s kronično ledvično boleznijo, raziskav, v katerih bi preučevali vpliv uremičnih toksinov na odrasčajočega otroka, pa za zdaj praktično ni. Klinična slika uremičnega sindroma je namreč lahko vzročno povezana tudi z motnjami v delovanju zgoraj opisanih organskih sistemov, uremija pa lahko dodatno vpliva na razvoj njihove disfunkcije. Pri otrocih so številni dejavniki nastanka in porazdelitve uremičnih presnovkov drugačni kot pri odraslih zaradi presnove, velikosti telesa in deleža tekočin, etiologije bolezni, prehrane in potrebe po hranilih ter rasti in razvoja. Pri pediatričnem uremičnem sindromu sta zagotovo prizadeta rast in puberteta, ki sta edinstveni pediatrični značilnosti. Tako so raziskave kliničnih izidov pri pediatričnem uremičnem sindromu skoraj neizogibno odvisne od upoštevanja drugih izidov, ki so pomembni za bolnika, in so lahko kratkoročni (npr. rast, pubertetni razvoj, presnova kosti, srčno-žilni dejavniki tveganja in šolanje) kot tudi dolgoročni (npr. prezgodnje srčno-žilne bolezni). Pediatrični uremični sindrom je torej kompleksna večsistemska motnja, ki jo povzročajo in nanjo vplivajo številni dejavniki. Kopičenje uremičnih toksinov pri otrocih je precej neraziskano. Raziskave uremične toksičnosti bi lahko pri pediatrični populaciji imele dodano vrednost pri razjasnitvi intrinzične toksičnosti uremičnih toksinov v kliničnem okolju. Kasneje bi bilo boljše razumevanje uremične toksičnosti morda patofiziološka podlaga za razvoj novih prehranskih in farmakoloških posegov, da bi izboljšali zdravje bolnikov s kronično ledvično boleznijo in ob tem tudi preprečili napredovanje v končno stopnjo bolezni ledvic (55).

ZAKLJUČEK

Zapleti kronične ledvične bolezni pri otrocih so številni in pomembno vplivajo na rast in razvoj ter kakovost življenja. Ključno je, da jih zgodaj prepoznamo in zdravljenje uvedemo zgodaj v poteku kronične ledvične bolezni, s čimer optimiziramo rast in razvoj ter zmanjšamo srčno-žilno tveganje v zgodnji odraslosti. Izpostavljamo zlasti zdravljenje povišanega krvnega tlaka in spodbujanje zdravega življenjskega sloga ter nadomeščanje vitamina D in kalcija. Po potrebi uvedemo dodatek vezalcev fosfatov ter dajanje rastnega hormona in eritropoetina, poskrbimo pa tudi za skrbno nadomeščanje železa.

LITERATURA

1. Navar LG. The legacy of Homer W. Smith: mechanistic insights into renal physiology. *J Clin Invest.* 2004; 114: 1048–50.
2. Tuso P. The renal palliative care program. *Perm J.* 2013; 17: 78–9.
3. Obrador GT, Pereira BJ. Systemic complications of chronic kidney disease. Pinpointing clinical manifestations and best management. *Postgrad Med.* 2002; 111: 115–22.
4. Weaver DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular disease in children and adolescents with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2018; 38: 559–69.
5. Laskin BL, Mitsnefes MM, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ. The mortality risk with graft function has decreased among children receiving a first kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* 2015; 87: 575–83.
6. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011; 80: 1258–70.
7. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 713–22.
8. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1494–500.
9. Savant JD, Betoko A, Meyers KE, Mitsnefes M, Flynn JT, Townsend RR, et al. Vascular stiffness in children with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2017; 69: 863–9.
10. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 103–12.
11. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int.* 2005; 67: 2295–304.
12. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation.* 2012; 125: 2243–55.
13. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr.* 2006; 149: 671–5.
14. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 898–902.

15. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, et al; 4C Study Consortium. Cardiovascular phenotypes in children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 19–28.
16. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, et al. Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 271–9.
17. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med*. 2015; 5: 254–66.
18. Mehta R, Isakova T. Continued search for therapies to favorably modify phosphate and FGF23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 1911–3.
19. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140: e20171904.
20. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62: 201–13.
21. Clark SL, Denburg MR, Furth SL. Physical activity and screen time in adolescents in the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 801–8.
22. Khurana M, Silverstein DM. Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 2073–84.
23. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017; 92: 26–36.
24. Lalayannis AD, Crabtree NJ, Fewtrell M, Biassoni L, Milford DV, Ferro CJ, et al. Assessing bone mineralisation in children with chronic kidney disease: what clinical and research tools are available? *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 937–57.
25. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007; 71: 31–8.
26. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD): advances in pathophysiology. *Bone*. 2017; 100: 80–6.
27. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, Román-García P, Rodríguez I, Martínez-Salgado C, et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016; 90: 77–89.
28. Denburg MR, Tsampalieros AK, de Boer IH, Shults J, Kalkwarf HJ, Zemel BS, et al. Mineral metabolism and cortical volumetric bone mineral density in childhood chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 1930–8.
29. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int*. 2002; 61: 621–9.
30. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med*. 2000; 343: 923–30.
31. Santos F, Díaz-Anadón L, Ordóñez FA, Haffner D. Bone disease in CKD in children. *Calcif Tissue Int*. 2021; 108: 423–38.
32. Ayoob RM, Mahan JD. Pediatric CKD-MBD: existing and emerging treatment approaches. *Pediatr Nephrol*. 2022 [Online ahead of print].
33. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Phosphate binders, vitamin D and calcimimetics in the management of chronic kidney disease-mineral bone disorders (CKD-MBD) in children. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 617–25.
34. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1478–83.
35. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, Steg M, Bleyer AJ, Garrett BN, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1999; 51: 18–26.
36. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, et al; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders and Dialysis Working Groups. Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease stages 2–5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 1114–27.
37. Wada M, Nagano N. Control of parathyroid cell growth by calcimimetics. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(Suppl 3): iii13–7.
38. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2482–94.
39. Platt C, Inward C, McGraw M, Dudley J, Tizard J, Burren C, et al. Middle-term use of cinacalcet in paediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 143–8.
40. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders, Dialysis, and Transplantation Working Groups. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 577–89.
41. LaFave L, Haselby D, Hart A. Endocrine complications of chronic kidney disease. In: Kimel PL, Rosenberg ME, eds. *Chronic renal disease*. 2nd ed. London: Academic Press; 2020. p. 541–9.
42. Haffner D, Zivicnjak M. Pubertal development in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 949–64.
43. Burke BA, Lindgren B, Wick M, Holley K, Manivel C. Testicular germ cell loss in children with renal failure. *Pediatr Pathol*. 1989; 9: 433–44.
44. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, Kim HR, Han JH, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2732–40.
45. Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 209–19.
46. Patino E, Akchurin O. Erythropoiesis-independent effects of iron in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 777–88.
47. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7: 635–41.
48. KDOQI; National Kidney Foundation. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: S86–108.
49. Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004; 65: 2279–89.
50. Bhagat N, Dawman L, Naganur S, Tiewsoh K, Kumar B, Pratyusha K, et al. Impact of anemia on the cardiovascular status in children with chronic kidney disease: a pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2022; 47: 283–7.
51. Greenbaum LA, Warady BA, Furth SL. Current advances in chronic kidney disease in children: growth, cardiovascular, and neurocognitive risk factors. *Semin Nephrol*. 2009; 29: 425–34.

52. Safder O, Sindi S, Nazer N, Milyani A, Makki A. Neurological complications and associated risk factors in children affected with chronic kidney disease. *Children (Basel)*. 2020; 7: 59.
53. Gipson DS, Wetherington CE, Duquette PJ, Hooper SR. The nervous system and chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 832–9.
54. Matsuda-Abedini M, Fitzpatrick K, Harrell WR, Gipson DS, Hooper SR, Belger A, et al. Brain abnormalities in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Res*. 2018; 84: 387–92.
55. Snauwaert E, Van Biesen W, Raes A, Glorieux G, Vanholder R, Vande Walle J, et al. A plea for more uremic toxin research in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 921–4.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mirjammocnik91@gmail.com

METODE NADOMESTNEGA LEDVIČNEGA ZDRAVLJENJA

METHODS OF KIDNEY REPLACEMENT THERAPY

Mladen Crnobrnja

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen je pri otrocih izrazito manj pogosta kot pri odraslih in tudi njeni vzroki se razlikujejo od vzrokov pri odraslih. Kronična dializa je v otroštvu potrebna zelo redko. Tehnični napredek je izboljšal zdravljenje tudi pri najmlajših otrocih, vendar sta obolevnost in umrljivost pri kronični dializi višji kot po presaditvi ledvice.

Gljučne besede: hemodializa, hemodiafiltracija, peritonealna dializa, presaditev ledvic, pojavnost pri otrocih.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is much less common in children and the causes differ from those in the adult population. Chronic dialysis is rarely required during childhood. Despite technical advances that have facilitated the treatment of even the youngest children, morbidity and mortality remain higher with chronic dialysis than after renal transplantation.

Key words: haemodialysis, haemodiafiltration, peritoneal dialysis, kidney transplantation, incidence in children.

UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) je pomemben zdravstveni problem otrok in mladostnikov, čeprav je pri otrocih izrazito manj pogosta kot pri odraslih in tudi njeni vzroki se razlikujejo od vzrokov pri odraslih. Način in hitrost napredovanja KLB do končne ledvične odpovedi (KLO) sta odvisna od vzroka KLB, torej od osnovne bolezni. Na splošno pričnemo z dializo pri glomerulni filtraciji 10–15 ml/min/1,73 m², razen če otrok nima simptomov in primerno raste. Pri otrocih so najpogostejši razlog za ledvično nadomestno zdravljenje (*angl.* kidney replacement therapy, KRT) prirojene anomalije sečil, ki jim sledijo glomerulonefritisi, cistične bolezni ledvic, dedne nefropatije, presnovne in tubulointersticijske bolezni, hemolitično-uremični sindrom, toksične/ishemične okvare ledvic in vaskulitisi (1). Nadomestno ledvično zdravljenje obsega hemodializo (HD), peritonealno dializo (PD) in presaditev ledvice. Pomembno je, da za vsakega bolnika izberemo njemu ustrezen način dializnega zdravljenja. Skokovit tehnični napredek zadnjih let danes omogoča uspešno kronično hemodializno zdravljenje tudi pri najmlajših otrocih (2). V prispevku obravnavamo KRT pri kroničnih ledvičnih bolnikih.

POGOSTOST KLO IN KRT PRI OTROCIH

KLO je pri otrocih redka bolezen. Mediana pojavnosti (incidence) KLO v svetu je namreč v letu 2008 pri otrocih, mlajših od 19 let, znašala približno 9 primerov na milijon otrok (*angl.* per million age-related population, pmarp) (2). Iz evropskega registra ESPN/ERA-EDTA lahko razberemo, da je bila povprečna pojavnost pri otrocih na KRT v Sloveniji v obdobju 2007–2016 2,6 oz. 8 pmarp (1). Število otrok na KRT v Sloveniji je v letu 2019 znašalo 10 oz. 32 pmarp. Register ESPN/ERA-EDTA vključuje otroke s KRT iz 36 držav ter zajema otroke do 15. leta starosti. Otroci v starosti 15–19 let niso vključeni, saj jih ponekod vodijo v dializnih centrih za odrasle. Tako so podatki iz tega registra morda nekoliko podcenjeni. Razberemo lahko tudi, da je razširjenost pri otrocih v Evropi, ki se zdravijo z obema dializnima metodama, v zadnjih letih približno enaka, tj. približno 5 pmarp, medtem ko se razširjenost (prevalenca) otrok s presajeno ledvico počasi povečuje in je 4- do 5-krat večja od števila otrok, ki se zdravijo z dializo.

IZBIRA METODE LEDVIČNEGA NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA

Zaradi odličnega preživetja in kakovosti življenja je presaditev zdravljenje izbire pri otrocih. V večini primerov presaditev pred pričetkom dializnega zdravljenja (*angl. preemptive*) ni mogoča, zato moramo izbrati med dializnima metodama. Po podatkih registra ESPN/ERA je začetna metoda ledvičnega nadomestnega zdravljenja pri otrocih HD v 42 %, PD v 40 %, pred pričetkom dializnega zdravljenja pa opravijo presaditev v 18 % (1). PD izvajamo doma in je tako bolj prijazna do šolanja otrok in družbenega življenja. Vendar pa je izvedljivost PD močno odvisna od pripravljenosti in sposobnosti družine, da prevzame odgovornost za ambulantno zdravstveno oskrbo. Čeprav HD tradicionalno izvajajo v dializnem centru, postaja zdravljenje na domu vse bolj priljubljeno zaradi razpoložljivosti prenosnih naprav (2). PD je na splošno pogostejša pri dojenčkih, pri katerih težje vzpostavimo in vzdržujemo žilni dostop za HD. Sicer z usposobljenim osebjem HD uspešno poteka tudi pri novorojenčkih. Prednosti in pomanjkljivosti posameznih metod podrobno predstavljamo pri sami predstavitvi metod.

HEMODIALIZA

HD nadomešča izločevalno nalogo ledvic, tj. odstranjuje presnovke, vzdržuje ravnovesje vode in elektrolitov ter uravnava kislinsko-bazično ravnovesje. Čeprav izločevalno nalogo ledvic nadomesti le delno (predvsem zato, ker HD večinoma izvajamo nekaj ur na dan nekajkrat tedensko za razliko od ledvic, ki delujejo 24 ur dnevno), danes med odraslimi srečujemo bolnike, ki se s HD zdravijo tudi več kot 40 let (3). Med HD se kri prečišča večinoma z difuzijo, v manjši meri pa s konvekcijo, medtem ko odtegnitev vode poteka z ultrafiltracijo. Pri majhnih otrocih (< 5 let) lahko nastopijo zapleti (težave z žilnim pristopom, znižan krvni tlak, slabost in bruhanje med dializo), če opreme in postopkov ne prilagodimo starosti oziroma velikosti bolnika (4). Bolniki s HD ponavadi opravijo 3–4 cikle na teden v trajanju 3–4 ure. Odraslim dializnim bolnikom, ki so redno zaposleni, hodijo v šolo ali študirajo, omogočajo HD ponoči. Celonočna dializa, ki traja približno 8 ur in med katero bolnik spi, je najboljša oblika kronične HD, ki omogoča najdaljše preživetje ter kakovostno življenje in polno delovno rehabilitacijo (2). Vse več je tudi HD na domu, ki je pokazala številne prednosti, kot so manj izostajanja iz šole, boljše srčno-žilno stanje, boljši nadzor nad krvnim tlakom in manjša potreba po zdravljenju z zdravili za znižanje krvnega tlaka. Omogoča tudi rast in izboljšuje kakovost življenja. Nove naprave za hemodializo

(CARPEDIEM, NIDUS) omogočajo HD pri novorojenčkih s telesno maso 2,5–10 kg, nekatere celo pri novorojenčkih s telesno maso 800 g (2).

Hemodiafiltracija (HDF) je oblika, ki kombinira konvektivne metode (hemofiltracija) in difuzijske metode (dializa) odstranjevanja tekočin in topljencev. Konvektivne dializne metode povezujejo z boljšo cirkulatorno stabilnostjo in večjim odstranjevanjem srednjih molekul (2,3). HDF, pogosta domača HD in vsakodnevna nočna dializa izboljšajo krvni tlak in homeostazo elektrolitov tudi brez pomembnih prehranskih omejitev ter izboljšajo zdravstveno stanje in omogočajo pogostejše obiskovanje šole (2). Pri pogosti HDF opazimo tudi izboljšanje rasti (2). HDF ima nekaj omejitev in tudi izkušenj z njo pri otrocih je malo, zato je pri otrocih trenutno ne izvaja veliko dializnih centrov (4).

Pomembne so tudi *kontinuirane metode*, ki jih tipično uporabljamo v enotah intenzivne terapije, predvsem za zdravljenje akutne ledvične okvare pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih (6). Ker v prispevku obravnavamo bolnike s KLB, kontinuiranih metod na tem mestu ne opisujemo podrobno.

Žilni pristop

Najpogostejši žilni pristop pri otrocih so žilni katetri. Običajno za akutno HD uporabljamo katetre za kratkotrajno uporabo brez podkožne objemke, ki jih lahko vstavi zdravnik intenzivist ali anesteziolog (6). Pri otrocih za kronično HD v zadnjih letih pogosteje uporabljamo tunelizirane katetre s podkožno objemko (7), ki imajo bistveno daljšo 'življenjsko dobo' in manjše tveganje okužbe. Prednost dializnih katetrov je odsotnost potrebe po ponavljajočem se zbadanju. Ker je koagulacija krvi v zunajtelesnem sistemu največkrat posledica majhnega krvnega pretoka, potrebujemo dializni žilni kateter (dvolumenski) velikosti vsaj 6 Fr, ki je glede na premer centralnih ven pri novorojenčku pogosto prevelik in lahko privede do venske tromboze. Vstavljamo jih predvsem v desno jugularno veno, pri bolnikih, ki ne vstajajo, in bolnikih s tveganjem krvavitve pa v stegensko veno. Vstavljanju v podključnično veno se zaradi zožitev in okluzij podključničnih ven izogibamo. Pri vstavljanju HD katetrov uporabljamo Seldingerjevo tehniko z vodilno žico.

Najboljši žilni pristop za kronično HD pri odraslih je arteriovenska fistula (AVF), saj omogoča zbadanje z večjimi iglami, ki omogočajo visok pretok krvi (5). Nativne AVF, pri čemer za konstrukcijo fistule uporabimo lastne vene, tudi pri otrocih delujejo relativno uspešno, a predvsem pri večjih otrocih in mladostnikih. Pri otrocih, mlajših od 6–8 let, je tvorba AVF tehnično zahteven kirurški poseg, ki zahteva

tudi duševno pripravo na boleče zbadanje. Konstrukcija AVF je verjetno manj smiselna, če presaditev ledvice pričakujemo že v obdobju enega leta. V Evropi je sicer povprečna čakalna doba za presaditev ledvice 11 mesecev (2). Najpogostejše primarno mesto je radiocefalična fistula na podlakti nedominantne roke, a jo lahko vzpostavimo tudi na drugih mestih.

Pri otrocih lahko uporabimo tudi politetrafluoretilenske (PTFE) grafte (Goretex®) (4). Pomembno je, da grafta ne vsadimo pregloboko in s tem ne otežimo zbadanja. Čeprav poročajo o uspešni uporabi PTFE graftov, je njihova uporaba povezana z več zapleti (tromboza, okužbe) kot pri uporabi radiocefalične fistule (5).

Pomanjkljivosti AVF sta zamik vsaj 6 tednov do pričetka uporabe in sodelovalnost otroka ob stalnem zbadanju (8). Pomanjkljivosti dializnega katetra so nižji pretoki krvi, večje tveganje okužbe in disfunkcija v primerjavi z AVF ter potreba po zamenjavi žilnega dostopa.

Izbira dializatorja

Hemodializator (hemodializni filter) je glavni del hemodializne naprave, saj v njem potekata odstranjevanje tekočine in izmenjava topljencev. Dializator je običajno sestavljen iz kapilar, ki predstavljajo membrano. Skozi svetlino kapilar teče kri, kapilare pa obliva dializna raztopina, tj. elektrolitska raztopina, ki je po sestavi podobna plazemski tekočini. Dializator praviloma izberemo tako, da je njegova površina podobna površini bolnika (5). Nekatere dializne membrane lahko adsorbirajo plazemske beljakovine, imunoglobuline in komplement.

Vodenje hemodialize pri otrocih

Dializni režim prilagodimo potrebam posameznega otroka, pri čemer poleg otrokove velikosti upoštevamo tudi njegovo prilagojenost na dializno zdravljenje, ki se od otroka do otroka razlikuje. Bolnika moramo zato med dializo dobro opazovati in beležiti vitalne znake.

Po izbiri dializatorja določimo *krvni pretok*, in sicer individualno za vsakega bolnika. Tudi tu upoštevamo otrokovo velikost. Za učinkovito dializo in ustrezen očistek sečnine najpogosteje zadošča pretok krvi 5 ml/kg TT/min (6–8 ml/kg TT/min) (8). Maksimalni pretok krvi je odvisen od žilnega pristopa. Dvolumenski hemodializni kateter (> 12 Fr) zagotavlja pretok krvi vsaj 200 ml/min (5). Katetri z manjšim kalibrom lahko zagotovijo pretok krvi samo 75–100 ml/min. Trajni žilni pristopi (AVF, AVG) zagotavljajo pretoke, večje od 300 ml/min, ki izboljšajo učinkovitost hemodializnega postopka in omogočajo večji

prenos snovi v določenem času. Pri odraslih je pretok krvi med HD običajno 250–300 ml/min, lahko tudi več, medtem ko je standardni pretok dializne raztopine 500 ml/min (3). Uporabljamo komercialno pripravljene kisle dializne raztopine, ki se med seboj razlikujejo predvsem po vsebnosti glukoze, kalija in kalcija. Hitrosti pretoka dializne raztopine navadno ne spreminjamo in znaša 500 ml/min (pri majhnih otrocih vsaj 1,5-kratnik pretoka krvi). Smer toka krvi in dializne raztopine v dializatorju sta nasprotna, kar zagotavlja bolj enakomeren koncentracijski gradient za topljence, ki jih želimo odstraniti iz krvi, s čimer dosežemo večji očistek. Koncentracijo natrija in bikarbonata v dializni raztopini lahko nastavimo na dializni napravi.

Pri izbiri dializnih cevi in dializatorja upoštevamo, da lahko otrok prenaša 8 % (največ 10 %) skupne prostornine krvi (80 ml/kg na ocenjeno optimalno telesno maso) v zunajtelesnem krvnem obtoku (2). Pediatrični dializatorji in cevi imajo navadno prostornino polnjenja, ki je večja od 70 ml, kar presega varen zunajtelesni volumen krvi za najmanjše bolnike. Cevi zunajtelesnega krvnega obtoka, ki je pri večjih otrocih napolnjen s fiziološko raztopino, moramo pri majhnih otrocih in dojenčkih napolniti z albumini in/ali eritrociti (*angl.* priming) (2).

Dializna raztopina (dializat) je ključna komponenta dializnega postopka. Bolnik, ki se dializira 4 ure ob pretoku dializata 500 ml/min, potrebuje 120 litrov dializata. Zaradi potrebe po velikih količinah dializata sodobne naprave uporabljajo koncentrirane raztopine ali praške, ki jih HD naprava zmeša z očiščeno vodo za pripravo dializata med dializo. Ultračista oziroma sterilna dializna raztopina zmanjšuje kronično vnetje.

Zaradi intermitentne narave zdravljenja moramo med posameznimi dializnimi postopki omejiti vnos tekočine, kar omejuje tudi uporabo drugih terapevtskih učinkovin.

Uspešnost obravnave otroka se odraža v rasti in razvoju, v stanju prehranjenosti ter uspešnem preprečevanju slabokrvnosti in ledvične osteodistrofije (8).

Ukrepi za preprečevanje strjevanja krvi (antikoagulacija) so podobni kot pri odraslih bolnikih, pri čemer moramo odmerek uporabljenega antikoagulacijskega sredstva ustrezno prilagoditi. Najpogosteje bolusu heparina 25–50 E/kg TT sledi kontinuirana infuzija heparina 25 E/kg TT/h. Odmerek heparina med dializo lahko spreminjamo. Tudi pri otrocih, predvsem pri večjih, lahko uporabljamo nizkomolekularni heparin (npr. Fragmin, Fraxiparin) (5). V tem primeru zadostuje (pri običajnem trajanju dialize) enkratni bolus na začetku dialize (pri TT < 15 kg 1500 E, pri TT 15–30 kg 2500 E in pri TT 30–50 kg 5000 E). Seveda lahko uporabimo tudi druge načine antikoagulacije, npr. citratno

dializo (6). Pri citratni dializi preprečujemo strjevanje krvi v dializnih ceveh brez sistemske antikoagulacije samega bolnika. Nevarnost strjevanja krvi je večja pri majhnih otrocih, ker je pri njih pretok krvi relativno počasen glede na površino dializatorja.

Odtegnitev tekočine (ultrafiltracija) je odvisna od površine in prepustnosti dializatorja in je pri novejših napravah nadzorovana (volumska kontrola). Ultrafiltracija naj ne bi presegla 5–8 % bolnikove telesne mase oziroma 10–13 ml/kg/h. (2). Potrebno je skrbno spremljanje krvnega tlaka, srčnega utripa in splošnega stanja bolnika med zmanjševanjem znotrajžilne prostornine. Pri dializnih bolnikih je pogosta kronična tekočinska obremenitev, zlasti ob slabi diurezi, kar vodi v hipertrofijo levega ventrikla (2).

Visoke stopnje ultrafiltracije so povezane z odstopanji področnih gibanj stene levega prekata, tako imenovano "otrplotjo", kar lahko vodi do nepopravljivih okvar srca (2). Bolniki, ki zahtevajo večje stopnje ultrafiltracije od priporočenih, morda potrebujejo HD več kot trikrat na teden.

Zapleti

Zapleti hemodializnega postopka so hipotenzija, hipertenzija, mišični krči, alergijske reakcije, embolizem z zrakom, krvavitev in sindrom neuravnoteženosti (disekvilibrijski sindrom) (8).

Sindrom neuravnoteženosti se pojavi zaradi preveč izrazite korekcije presnovnih motenj na začetku hemodializnega zdravljenja. Gre za možganski edem, ki se pojavi med HD ali po koncu HD. Po eni od razlag nastopi zato, ker odstranjevanju toplencev (sečnine) iz plazme ne sledi odstranjevanje sečnine iz cerebrospinalne tekočine ter možgani postanejo hiperosmolarni s premikom vode in možganskim edemom (5). Klinično se kaže s slabostjo, bruhanjem, oslabelostjo in motnjami zavesti. Prve hemodializne postopke zato predpisujemo tako, da so manj učinkoviti kot standardni (in zato pogostejši). Med prvimi hemodializami za preprečevanje sindroma neuravnoteženosti lahko dodamo manitol (5).

Med dializo pogosto opazimo *znižan krvni tlak in mišične krče* (8). Večinoma se pojavijo v drugi polovici dialize in so posledica prevelikega znižanja obtočnega volumna zaradi prevelike ultrafiltracije. Vsak bolnik ima svojo zgornjo mejo ultrafiltracije, ki jo še prenaša. Problem nastopi, ko bolnik z anurijo prinese na dializo preveč "teže". V tem primeru moramo podaljšati trajanje dialize ali bolnika naročiti na dodatno izredno dializo.

Zamenjava acetata z bikarbonatom je pomembno vplivala na prenašanje HD pri otrocih (6).

Tudi pri otrocih lahko nastopijo preobčutljivostne reakcije na sestavine dializnega materiala ali na sredstvo, ki ga uporabljamo za sterilizacijo dializatorja (8).

Če se telesna temperatura nenadoma poveča, moramo pomisliti na možnost katetrške sepse in ustrezno ukrepati. Možni so seveda tudi zapleti, kot so krvavitve na mestu žilnega pristopa, hemoliza, zapora ali poškodba krvnih linij in zračna embolija. Navedena stanja zahtevajo nujno ukrepanje, podobno kot pri odraslih bolnikih.

Izid HD oziroma KRT pri otrocih

Kljub izrazitemu napredku na področju otroške nefrologije v zadnjih 30–40 letih je smrtnost pri otrocih na KRT v primerjavi z njihovimi vrstniki večja za kar 30-krat (2). Opredelitev izida HD je pri otrocih bolj zahtevna kot pri odraslih, saj pri večini otrok, ki pričnejo s HD, opravimo presaditev ledvice. Natančneje lahko opredelimo skupno preživetje otrok na KRT. Petletno preživetje otrok, ki se zdravijo z eno izmed metod KRT v Evropi, znaša 94 %. Najnižje je pri najmanjših otrocih v starostni skupini 0–4 leta (88 %), pri mladostnikih (10–14 let) pa znaša kar 97 % (1). Najpogostejši vzroki smrti otrok s KRT so srčno-žilne bolezni (36 %), okužbe (27 %), ukinitve zdravljenja (2 %), opustitev zdravljenja (1 %) in maligne bolezni (1 %) (1).

Umrljivost zaradi srčno-žilnih zapletov je pri otrocih na KRT izrazito višja kot v splošni populaciji. Pri bolnikih, ki so z dializnim zdravljenjem začeli že v otroštvu, so pri več kot 90 % v mladi odraslosti opažali odlaganje kalcija v stenah srčnih žil (3). Tvrstna arteriopatija ima najverjetneje drugačno etiološko podlago kot običajna ateroskleroza. Obseg kalcifikacij je povezan s hiperparatiroidizmom, z zvišanim produktom kalcij-fosfat, s kroničnim vnetjem (zvišana vrednost CRP) in s hiperhomocisteinemijo (3). Vpliv naštetih dejavnikov je sorazmeren s trajanjem končne ledvične odpovedi in trajanjem dializnega zdravljenja.

PERITONEALNA DIALIZA

PD je učinkovit način zdravljenja otrok s končno ledvično odpovedjo. Pomembna prednost PD je, da jo bolniki lahko izvajajo doma. Njene pomanjkljivosti so potreba po kirurško vstavljenem katetru in okužbe (predvsem peritonitis). Pogostejše jo izvajamo pri majhnih otrocih, pri katerih je vzpostavitev ustreznega trajnega žilnega pristopa težje izvedljiva. Razlog odločitve za PD so poleg starosti tudi tehnične težave pri izvedbi HD in oddaljenost bolnika od dializnega centra. Za PD se večkrat odločimo tudi pri hemodinamski nestabilnosti in pri otrocih z resnimi duševnimi težavami, povezanimi s HD (strah pred zbadanjem, strah pred izgubo krvi zaradi nezaupanja

v dializno napravo). Po drugi strani pa PD ne pride v poštev pri otrocih staršev, ki iz kakršnega koli razloga niso pripravljeni prevzeti odgovornosti za zdravljenje na domu. Pri odločitvi o načinu dializnega zdravljenja moramo seveda upoštevati tudi gmotni in socialni položaj otroka in njegove družine. Zaželeno je, da so stanovanjske razmere urejene in da prostor za PD izpolnjuje določene pogoje. Zato organiziramo tudi obiske dializnega osebja na domu. Rehabilitacija otrok oziroma njihova vključitev v običajno okolje je pri PD boljša kot pri otrocih na HD. Večina otrok, ki se zdravi s PD, redno obiskuje šolo (8). Strožjih omejitev glede telesne dejavnosti ni. Nezaželene so tiste dejavnosti, pri katerih bi lahko prišlo do poškodbe peritonealnega katetra.

PD izvajamo tako, da skozi stalen peritonealni kateter v peritonealno votlino večkrat na dan vtočimo svežo dializno raztopino in dializat iztočimo zgolj s pomočjo težnosti.

Fiziologija peritonealnega transporta

Peritonealni transport se odvija hkrati s tremi različnimi procesi, tj. difuzijo, ultrafiltracijo in absorpcijo (9). Difuzija je najpomembnejša za odstranitev uremičnih odpadnih produktov. Odvisna je predvsem od razlike v koncentraciji topljencev v kapilarni krvi in dializni raztopini ter učinkovite peritonealne površine. Ultrafiltracija oz. odstranjevanje tekočine je posledica osmotskega gradienta med relativno hipertonično dializno raztopino in relativno hipotonično kapilarno krvjo ter je odvisna predvsem od koncentracijskega gradienta osmotskega agensa (običajno glukoze). Absorpcija tekočine in topljencev poteka skozi limfni sistem in je precej stalna.

Dializna raztopina

V standardnih raztopinah je osmotski agens glukoza v treh različnih koncentracijah oziroma hiperosmolarnostih (1,36 %; 2,27 %; 3,86 %) (5). S povečevanjem osmotskega gradienta čez peritonealno membrano oz. s povečevanjem koncentracije glukoze navadno dosežemo bolj učinkovito odstranjevanje vode (5). Dolgoročna uporaba hipertonične dializne raztopine lahko ob kroničnem izpostavljanju razpadnim produktom glukoze povzroči peritonealno fibrozo in okvari delovanje peritonealne membrane (2). Že vrsto let poleg standardnih raztopin uporabljamo tudi raztopine z osmotskim agensom polimera glukoze (ikodekstrin). Ikodekstrin v koncentraciji 7,5 % omogoča dobro ultrafiltracijo pri daljših kopelih kljub normosmolarnosti (ultrafiltracijo namreč zagotavlja koloidno-osmotski tlak ikodekstrina). Raztopine z 1,1 % aaminskimi kislinami nimajo glukoze, a kljub temu

omogočajo blago ultrafiltracijo. Predvsem pa delujejo prehranjevalno, kar je zlasti pomembno pri podhranjenih bolnikih (6).

Peritonealni dializni kateter

Vsi načini kroničnega zdravljenja s peritonealno dializo zahtevajo kirurško vstavitve katetra za kronično PD. Poznamo ravne peritonealne katetre in zvite peritonealne katetre, ki imajo lahko eno ali dve objemki (angl. *Dacron cuff*). Pomembno je, da je izstopišče dializnega katetra obrnjeno navzdol (8). Najpogosteje uporabljamo katetre Tenckhoff (7). Kateter sestavljajo trije deli: znotrajperitonealni del, del v trebušni steni z dvojnimi objemkami in zunajperitonealni del. Znotrajperitonealni del katetra ima lahko ravno ali ukrivljeno obliko. Ukrivljenost omogoča manjše bolečine pri vtoku dializata in manjše tveganje ovijanja omentuma nad katetrom. Bistvene razlike v delovanju med katetroma ni. Peritonealni kateter prvič uporabimo vsaj 14 dni po kirurški vstavitvi, ko se rana zaceli in je tveganje uhajanja tekočine (t. i. leak) manjše. Dokler se izpirek po vstavitvi ne zbistri, dializni raztopini dodajamo Heparin v odmerku 500 IE/l (5).

Načini peritonealne dialize

Glavna načina PD sta kontinuirana ambulantna peritonealna dializa (angl. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) in avtomatizirana peritonealna dializa (angl. automated peritoneal dialysis, APD). PD lahko kombiniramo tudi s HD. Navadno otroci začnejo s CAPD, nato pa jih ob naslednjem pregledu, če je mogoče, preusmerimo na APD. S tem zagotovimo, da starši (ali otroci) obvladajo najosnovnejši način PD, ki ga lahko izvajajo v primeru težav s samodejnim izmenjevalcem.

1. Kontinuirana ambulantna peritonealna dializa (CAPD)

V praksi CAPD pri otrocih uporabljamo razmeroma redko. Je relativno enostavna metoda, ki jo bolnik lahko izvaja brez zahtevne tehnične opreme in je primerna predvsem za otroke z ohranjeno rezidualno diurezo (7). Poteka tako, da podnevi otroku naredimo štiri menjave dializne raztopine, vsakemu iztoku dializne raztopine pa takoj sledi vtok sveže raztopine. Količina dializata, ki se izmenja z vsakim ciklom, je prilagojena otrokovi telesni površini in predvsem pri otrocih, mlajših od 2 let, znaša 600–800 ml/m², pri starejših otrocih pa 1000–1400 ml/m² (2). Ponoči menjav ne izvajamo. Trebušna votlina je ponoči navadno izpolnjena zaradi zadnjega vtoka ob zadnji večerni menjavi. Pomembno je, da uporabljamo največji vtočni volumen (seveda znotraj določenih meja), ki ga otrok še

prenaša (4), saj tako dosežemo največjo funkcionalno površino peritonealne membrane, kar se odraža v uspešnosti dializnega zdravljenja. Intraperitonealni tlak lahko nadzorujemo z relativno enostavnimi meritvami. Priporočene vrednosti intraperitonealnega tlaka so pri otrocih, starejših od 2 let, pod 14 cm vode, pri mlajših pa 8–10 cm vode (2). Visok intraperitonealni tlak preprečuje ultrafiltracijo, ovira vnos hrane in povečuje tveganje nastanka kile.

2. Avtomatizirana peritonealna dializa (APD)

APD vključuje CCPD (kontinuirano ciklično peritonealno dializo), NIPD (nočno intermitentno peritonealno dializo) in TPD (plimsko peritonealno dializo) (8). Pri CCPD in NIPD izvajamo določeno število menjav v nočnem času z avtomatskim izmenjevalcem. Pri CCPD po končanem programu sledi še zadnji vtok dializne raztopine (lahko manjša količina), ki ostane v trebušni votlini ves dan oziroma do naslednje menjave. Pri NIPD zadnji vtok izpustimo (*angl.* dry day), zato je trebušna votlina podnevi prazna. Dializo v obeh primerih izvajamo predvsem ponoči, kar omogoča bolniku relativno prosto gibanje podnevi. Zdravljenje traja povprečno 8–12 ur, naprava (avtomatski izmenjevalec) pa v tem času opravi 5–10 menjav dializne raztopine. Vtočni volumen naj bi znašal 1000–1200 ml/m², odvisno od otrokove starosti oziroma njegove tolerance. Nekateri bolniki ne prenesejo maksimalnih vtokov dializne raztopine v trebušno votlino (hidrotoraks, ponovljena kila, iztok dializata ob katetru) (8), zato pri njih ustrezno dializirano dosežemo z večjim številom izmenjav s sicer manjšim enkratnim vtočnim volumnom. Poleg tega je APD primerna za otroke s starši, ki zaradi službenih obveznosti ne uspejo opraviti dnevnih menjav, ali za otroke, ki v šoli nimajo ustreznih pogojev za izvajanje CAPD. Pri plimski peritonealni dializi (TPD) v trebušni votlini vedno ostane določena količina dializne raztopine in pri vsaki menjavi se zamenja le del prvotnega vtočnega voluma. Takšen način PD uporabljamo bolj redko. V zadnjem času obstaja možnost spletne povezave dializnih avtomatskih izmenjevalcev z dializnim centrom (2). Tako lahko potek dialize spremljamo na daljavo, dializno osebje pa ga po potrebi prilagaja. Tovrstna tehnologija olajša komunikacijo med bolnikom, negovalci, zdravniki in medicinskimi sestrami ter zagotavlja hitro odkrivanje težav.

Prednosti in pomanjkljivosti peritonealne dialize

Glavna prednost PD je, da je postopek sorazmerno enostaven in ga lahko izvajamo doma, zato se morajo starši določenih postopkov naučiti. Otroci, starejši od 10 let, lahko dializo

izvajajo večinoma sami, zato jih vključimo v izobraževalni program (5). Ker PD poteka na domu, bolniku omogoča precejšno svobodo, neodvisnost in manjše prehranske omejitve (tudi manj strog režim vnosa soli in tekočine, večji vnos živil, ki vsebujejo kalij) (4). Prednost kontinuirane metode je stabilnost bolnikovega stanja, saj ni velikih nihanj v stanju hidracije in vsebnosti elektrolitov, do katerih lahko pride pri HD (2).

Pomanjkljivost PD je časovna omejenost metode (le redki odrasli bolniki se s PD zdravijo več kot 10 let), kar je zlasti izraženo po izgubi rezidualne ledvične funkcije (3). PD kot metoda odpove predvsem zaradi okužb (peritonitis, okužba katetra) in okvarjenega peritoneja pri uporabi nebiokompatibilnih dializnih raztopin (5).

Ultrafiltracija in očistki topljencev so pri PD lahko manj učinkoviti kot pri HD, kar je potencialni vzrok nezadostne homeostaze tekočin in soli ter bolezni kosti (2).

Predpisovanje peritonealne dialize

Bolnik oz. bolnikovi starši izberejo tip, ki najbolj ustreza njihovem življenjskemu stilu. APD omogoča več fleksibilnosti ter bolj kakovosten življenjski stil. Predpis vključuje izbiro dializne tekočine, določitev volumna vtočne tekočine in trajanje dializnega cikla oziroma pogostost menjave dializne tekočine. Zdravljenje začnemo z majhnim vtočnim volumnom (10–20 ml/kg), da preprečimo iztekanje dializne tekočine ob katetru zaradi povečanja znotrajtrebušnega tlaka po vtoku dializne tekočine (6). Če ne opazimo puščanja, lahko kasneje postopno povečamo volumen vtočne tekočine do 30–40 ml/kg, a ne več kot 800 ml/m² pri otrocih, mlajših od 2 let, pri večjih otrocih pa do 1500 ml/m². Običajen vtok pri odraslih je 2 l. Večji vtočni volumen načeloma zagotavlja boljši očistek in večjo ultrafiltracijo. Pri bolnikih z rezidualno ledvično funkcijo se lahko izogibamo dnevnim kopeli. En cikel PD (čas menjave) je sestavljen iz časa vtoka dializne tekočine, časa kopeli in časa iztoka. Priporočeno začetno trajanje cikla je 60–90 minut. Pri dojenčkih je zmanjšana ultrafiltracijska kapaciteta zaradi hitrejšje resorpcije osmotskega sredstva, zato za zagotavljanje osmotskega gradienta potrebujejo krajše dializne cikle kot starejši otroci (2). Učinkovitost PD je sorazmerna s časom kopeli. UF lahko povečamo z uporabo dializata z večjo vsebnostjo glukoze, s krajšim časom kopeli ter večjim številom kopeli (9).

Za predpis PD je pomembna opredelitev transporta preko peritonealne membrane. Transport preko peritonealne membrane se med posamezniki razlikuje. Učinkovitost peritonealne membrane se s časom spreminja, zato mora biti predpis PD individualiziran. Najpogosteje uporabljen

test za opredelitev PD transporta je PET (peritonealni ekvilibracijski test). Prvi PET opravimo približno mesec dni po začetku dializnega zdravljenja (5). Evropski standardi temeljijo na polnitvenem volumnu 1100 ml/m² in na uporabi raztopine s koncentracijo glukoze 2,25 % (5). Test traja 4 ure. Na podlagi rezultatov PET otroke razvrstimo v štiri skupine glede na hitrost prenosa sečnine, kreatinina ali glukoze skozi peritonealno membrano:

- hitri izmenjevalci,
- hitro povprečni izmenjevalci,
- počasno povprečni izmenjevalci,
- počasni izmenjevalci.

Ker se prepustnost peritonealne membrane s časom spreminja, PET ponavljamo v določenih časovnih razmakih (na 6–12 mesecev, po potrebi pogosteje (peritonitis, upad UF)). Obstajajo tudi računalniški programi, ki po predhodnem vnosu določenih podatkov (vključno s PET) pomagajo pri simulaciji dialize in s tem pri izbiri najbolj primerne dializnega režima za posameznega otroka (6). Posameznikove prenašalne lastnosti peritonealne membrane pomembno vplivajo na izbiro načina zdravljenja. Pri APD je čas kopeli krajši kot pri CAPD. Za APD so zato primernejši otroci, ki sodijo v skupino hitrih ali hitro povprečnih izmenjevalcev. Žal je pri teh otrocih lahko povečana izguba beljakovin v peritonealno votlino, kar vpliva na prehranjenost (6), medtem ko hitra prepustnost za glukozo vpliva na ultrafiltracijo. Ne glede na izbran način PD je zdravljenje bolj uspešno, če ima otrok rezidualno diurezo.

Zapleti

Mehanski zapleti

Mehanski zapleti so pogostejši od infekcijskih (6). Najpogostejša mehanska zapleta sta neprehodnost katetra (disfunkcija) in iztekanje dializne tekočine ob katetru. Disfunkcija katetra je lahko posledica ovitja konice katetra s pečico, nepravilne lege konice katetra ter zamažitve katetra s fibrinom in krvnim strdkom. Nepravilen položaj katetra v trebušni votlini lahko povzroči bolečine ali vpliva na pretok dializne raztopine skozi kateter. Neugoden položaj lahko prepreči izvajanje APD. Drugi mehanski zapleti so kile sprednje trebušne stene, krvavitev v trebušno votlino, bolečina pri vtoku ali iztoku dializne tekočine in zatekanje dializne tekočine v druge telesne votline ter težave pri dihanju. Zaželeno je, da pred vstavitvijo peritonealnega katetra kirurško popravimo že obstoječe kile. Tudi kile, ki se pojavijo zaradi PD, načeloma

operiramo, bolnike pa večinoma prehodno preusmerimo na HD. Če s PD ne prekinemo, moramo prilagoditi dializni program (manjši vtočni volumni, pogostejše menjave).

Infekcijski zapleti

Akutni peritonitis

Vnetje trebušnice je najpomembnejši zaplet PD. Kaže se lahko z vročino, bolečinami v trebuhu in motnim izpirkom. Njegova pojavnost pri otrocih je večja kot pri odraslih in znaša približno 0,4 epizode/leto (10). V 50 % so povzročitelji po Gramu pozitivne bakterije (*S. aureus*, *S. epidermidis*), v 20–30 % pa po Gramu negativne bakterije (4). V 15–20 % primerov ostanejo kulture negativne. Glivični peritonitis je redek in se pojavi predvsem pri kritično bolnih otrocih. Poznamo tudi eozinofilno vnetje trebušnice (> 10 % eozinofilcev v razmazu z motnim izpirkom peritonealne votline pri otroku, ki sicer nima drugih težav in je s PD začel pred kratkim) (6). Domnevajo, da gre v tem primeru za lokalno alergično reakcijo na sestavine dializne raztopine ali drugih snovi dializne opreme. Možen je tudi sterilni peritonitis, povezan z uporabo ikodekstrina. Prisoten je moten izpirek z dominanco makrofagov in eozinofilcev, peritonealne kulture pa so negativne. V tem primeru praviloma težave minejo same od sebe.

Zdravljenje vnetja trebušnice obsega zdravljenje z antibiotiki (ali antimikotiki) in prilagoditve dializnega programa. Poteka po uveljavljenih smernicah, pri čemer je bistveno poznavanje mikrobioloških okoliščin. Antibiotike dajemo večinoma intraperitonealno, pri hujših okužbah intravensko. Smrtnost zaradi peritonitisa je najmanjša pri peritonitisu s koagulaza negativnimi stafilokoki (1 % epizod peritonitisa) in največja pri glivičnem peritonitisu (20–45 %) (6).

V približno 20 % primerov je potrebna odstranitev peritonealnega katetra (10). Indikacije za odstranitev PD katetra so vztrajajoči ali ponavljajoči se bakterijski peritonitis, ponavljajoče se okužbe katetra, glivični peritonitis, peritonitis, povzročen s *Pseudomonas aeruginosa*, ter hud peritonitis s septičnim šokom. Ob odstranitvi katetra moramo za nekaj tednov preiti na HD zdravljenje.

Okužbe izstopišča peritonealnega katetra

Akutna okužba izstopišča je nujno stanje. Preprečujemo jo z ustreznega nego in dobro poučitvijo staršev oziroma bolnika. Odvzamemo bris rane in uvedemo peroralno zdravljenje z antibiotiki. Največkrat empirično izberemo flukloksacilin. Granulacije izžigamo s srebrovim nitratom. Če ultrazvočna (UZ) preiskava pokaže, da se okužba katetra širi v kanal proti notranji objemki, moramo kateter odstraniti še pred

razvojem peritonitisa (8). Zdravljenje traja najmanj 2 tedna, pogosto pa moramo zdraviti 3–4 tedne (vsekakor to velja za okužbe z bakterijama *Pseudomonas aeruginosa* in *Staphylococcus aureus*) (8).

Presnovni zapleti

Presnovni zapleti so hiperglikemija (absorpcija glukoze iz PD raztopine), hiperlipidemija (verjetno ob hipoalbuminemiji in hiperglikemiji), hiponatremija (volumska preobremenitev ali nizka vsebnost natrija v dializatu), hipokalemija (nizka koncentracija kalija v dializatu, uporaba diuretikov), hiperkalcemija (visoka koncentracija kalcija v dializatu), hipermagnezemija (visoka koncentracija magnezija v dializatu) in hipoalbuminemija (izguba 1–2 g/l iztočenega dializata) (8,9). Izguba beljakovin lahko ogrozi prehransko in imunsko stanje. Zelo je pomembno, da poskrbimo za zadosten vnos beljakovin. Prepustnost peritonealne membrane za beljakovine se med bolniki močno razlikuje. Bolniki, ki so glede na PET hitri prenašalci malih molekul, so nagnjeni k hipoalbuminemiji. To so večinoma majhni otroci. Z vnosom beljakovin moramo pokriti dnevne potrebe in tudi količino, izgubljeno s PD. Hipernatremija je lahko posledica pogostih menjav dializne tekočine in posledičnega presejanja natrija (3). Stanje popravimo z daljšimi kopelmi (več kot 60 minut) oziroma manjšim številom menjav ali z manjšo koncentracijo glukoze v dializni tekočini.

Odpoved peritonealne membrane

Odpoved peritonealne membrane je redek zaplet zdravljenja. Povezana je s trajanjem PD (vpliv nebiokompatibilnih raztopin, predvsem glukoze in nizke vrednosti pH) in pogostostjo peritonitisa (2,3). Redko se pojavi enkapsulirajoča peritonealna skleroza (EPS), v večini pri odraslih, lahko tudi pri otrocih, predvsem pri tistih, ki se zdravijo s PD več kot 5 let. Pri razvoju EPS postane peritonej zadebeljen in fibroziran, kar vpliva na črevesno peristaltiko ter vodi do črevesne zapore in podhranjenosti. Nastane lahko ileus, ki ima v napreduvalni fazi visoko smrtnost (5). Sodobne tekočine za PD z nevtralno vrednostjo pH in nizko vsebnostjo toksičnih produktov razgradnje glukoze so licencirane v Evropi že 20 let, a jih ne uporabljajo po vsem svetu (2). Pomagajo ohranjati preostalo ledvično funkcijo in dolgoročno delovanje peritoneja ter so povezane z zmanjšano stopnjo peritonitisev. Zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron so se izkazali kot pomemben dejavnik zmanjšanja peritonealne fibroze in skleroze in lahko pri posamezniku potencialno podaljšajo "preživetje" metode (2).

Obremenitev staršev in otrok – "burn-out"

PD je nadvse obremenjujoča za starše in za otroka. Zlasti pri mlajših otrocih doma prevzame vodenje peritonealne dialize pogostejše mati, ki vsak dan skrbi za izvajanje PD in nego izstopišča PD katetra, upoštevanje prehranskih predpisov, redno jemanje predpisanih zdravil in ustrezen vnos tekočine ter skrbi tudi za druge družinske člane in verjetno hodi v službo. Pomagamo lahko z rednim, neposrednim stikom med starši in člani tima, ki skrbi za otroka, in z nudenjem 24-urne pomoči. Organiziramo krajše počitnice ali tabore za otroke, dogovorimo se za dan "počitka" brez dialize oziroma prilagodimo dializni red ob posebnih dogodkih (rojstni dnevi, izleti, proslave). Otroke, ko so dovolj stari, spodbujamo, da dializo izvajajo samostojno (5).

Izid pri bolnikih, zdravljenih s PD

Umrljivost otrok, ki se zdravijo s HD ali PD, je pri otrocih v isti starostni skupini približno enaka (2).

PD ima pred HD celo določene prednosti. Te so daljša ohranitev preostalega ledvičnega delovanja, boljši nadzor nad volumskim stanjem, boljša urejenost krvnega tlaka, zmanjšana pojavnost (incidenca) hipertrofije levega prekata, manjša poraba epoetina, manjše tveganje prenosa virusnih okužb, boljša kakovost življenja ob dializnem zdravljenju v domačem okolju in nižja cena. Rast, ki je pomemben kazalnik primerne dializiranosti, je podobna kot pri otrocih na HD. Rezidualna ledvična funkcija (rezidualna diureza) se pri PD zmanjšuje bolj počasi.

PRESADITEV LEDVICE

Z napredkom kirurških tehnik in imunosupresivnega zdravljenja je presaditev ledvice najbolj uspešna metoda nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi (9). Možnost rednega obiskovanja šole, svoboda pri prehrani in uživanju tekočin ter življenje brez dializnih naprav so prednosti za otroka in družino. Večina bolnikov pred presaditvijo ledvice potrebuje dializno zdravljenje, ki je potrebno tudi v primeru odpovedi presadka. Dolgoročno preživetje ledvice je najboljše, če bolnik prejme ledvico že pred odpovedjo lastnih ledvic (2). V prvih treh mesecih po presaditvi je sicer zaradi perioperativnih zapletov umrljivost večja kot pri dializnih bolnikih, po devetem mesecu pa je smrtnost manjša kot pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo (12). Ledvice lahko presadimo od živega ali preminulega darovalca. Boljše je preživetje ledvice živega darovalca (5) in preživetje ledvice pri bolnikih, ki so bili manj časa zdravljeni z dializo. Pri presaditvi ledvice živega darovalca

gre za elektiven kirurški poseg, ki omogoča dovolj časa za optimalno prehransko, tekočinsko in presnovno pripravo bolnika.

Tehnične posebnosti presaditve

Pri presaditvi ledvic uporabljamo različne kirurške pristope. Pri starejših otrocih (telesna teža > 20 kg) je kirurški pristop podoben kot pri odraslih, kjer ledvico umestimo zunajperitonealno v iliakalno jamo (11). Pri večjih otrocih, podobno kot pri odraslih bolnikih, lahko arterijo presadka prišijemo na zunanjo iliakalno arterijo, veno presadka pa na zunanjo iliakalno veno. Pri manjših otrocih žilne anastomoze naredimo na bolj proksimalnih delih iliakalnih žil (skupna iliakalna arterija, skupna iliakalna vena) ali celo na aorti in spodnji votli veni. Pri otrocih, lažjih od 20 kg, se običajno odločimo za sredinski transabdominalni pristop in presadek namestimo v desno polovico trebušne votline za slepo črevo (12). Sečevod vsijemo v sečni mehur in vanj vstavimo opornico (splint), ki omogoča dober odtok seča. Opornico odstranimo cistoskopsko po šestih tednih. Včasih je zaradi pomanjkanja prostora potrebna odstranitev nativne ledvice. Presaditev ledvice pri otrocih, mlajših od 6 mesecev ali lažjih od 6 kg, je izjema. V večini centrov, v katerih opravljajo presaditev ledvic, je spodnja sprejemljiva telesna masa 10 kg (12). Otroci s KLO takšno telesno maso dosežejo pri 12–24 mesecih starosti. Pri tej telesni masi je nevarnost žilne tromboze in tehničnih zapletov manjša in pogosto lahko otroku presadimo ledvico odraslega darovalca. V nekaterih usmerjenih centrih poročajo o dobrih rezultatih z dobrim preživetjem presadka tudi pri dojenčkih (12,13). Zaradi tehnične zahtevnosti kirurškega posega ledvic v Sloveniji ne presajamo otrokom, mlajšim od 6 let (12).

Preživetje presadka

V Evropi znaša enoletno preživetje presadka 95 %, petletno pa 89 % (1). Petletno preživetje otrok s presajeno ledvico je 97 %. Po podatkih iz ZDA je pri živem darovalcu 10-letno preživetje presadka 62 %, pri kadavrskem presadku pa 48 % (14). Na splošno je polovična življenjska doba presajene ledvice 12–15 let. Tako potrebujejo otroci s KLO presaditev ledvic več kot enkrat. Kronična zavrnitev je najpomembnejši razlog odpovedi presadka, sledijo akutna zavrnitev, tromboza presadka, povrnitev osnovne ledvične bolezni in nesodelovanje bolnika s prekinitvijo imunosupresivnega zdravljenja (12). Bakterijske ali virusne okužbe privedejo do odpovedi presadka v manjšini primerov.

Imunološke ovire

Glavne imunološke ovire presaditve so antigeni krvne skupine ABO in levkocitni antigeni (*angl.* human leukocyte antigen, HLA). Pri presaditvi ledvice tipiziramo tkiva na antigene HLA-A,-B in DR (3). Največji vpliv na preživetje presajene ledvice ima skladnost v HLA-DR, manjšo HLA-B in najmanjšo HLA-A. Poznamo tudi antigene ne-HLA, ki so lahko pomembni pri zavrnitvi, kar kaže, da se akutna zavrnitev lahko pojavi tudi pri presaditvi med HLA identičnima dvojčkoma. Najmanjša skladnost, ki jo ponavadi želijo centri, je skladnost v enem antigenu HLA-B in enem antigenu HLA-DR. Lahko opravimo tudi tipizacijo drugih alelov. Neskladje med antigeni DQ in DP antigeni se je izkazalo kot pomembno pri pojavu protiteles po presaditvi. Popolno skladni prejemniki (identični dvojčki) po presaditvi na splošno ne potrebujejo imunosupresije. Zaradi visoke stopnje polimorfizmov je popolno ujemanje med naključnimi posamezniki izjemno redko. Bolnik lahko ima prisotna tudi protitelesa HLA kot posledico predhodne presaditve, nosečnosti, krvnih transfuzij ali redko po virusnih ali bakterijskih okužbah. Nastanejo lahko ob ponavljajočem se stiku dializnih cevi s krvnimi derivati pri najmanjših otrocih. Protitelesa lahko nastanejo po presaditvi ob nerednem ali nezadostnem zdravljenju z imunosupresivi. Taki bolniki so "senzibilizirani" in jih je približno tretjina čakajočih na presaditev pri odraslih, pri otrocih manj (3,13). Senzibilizacijo označujemo z odstotkom panelnih reaktivnih protiteles (*angl.* panel reactive antibody, PRA).

Z uporabo eritropoetina pri KLB je alosenzibilizacija zaradi transfuzij bistveno nižja. Desenzibilizacijski protokoli omogočajo presaditev pri visoko senzibiliziranih posameznikih (13).

Preiskave pred presaditvijo

Večina otrok s KLO je primernih kandidatov za presaditev ledvice, saj je spekter pridruženih bolezni manjši kot pri odraslih. Zaradi zahtevnosti posega mora potencialni prejemnik ledvice izpolnjevati zdravstvene pogoje za presaditev, zato so pred presaditvijo potrebne preiskave, s katerimi ocenimo, ali je bolnik primeren kandidat za presaditev ledvice. Poleg splošnih predoperativnih preiskav, kot so hemogram, koagulogram, elektroliti, jetrni testi, retenti, urin in krvna skupina, opravimo še serološke preiskave na hepatitis B, C, HIV, citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV) in virus *Varicella zoster* (VZV) ter opravimo Mantouxov test, Quantiferonski test in tipizacijo tkiv (HLA) ter ugotavljamo prisotnost alopoteles (PRA). Potrebni sta psihološka ocena in priprava. V določenih

primerih so indicirane cistouretragrafija ter urodinamske preiskave. Težave z delovanjem sečnega mehurja lahko pomembno vplivajo na okvaro ledvice. Potrebna je ocena srčno-žilnega stanja, EKG, UZ srca in rentgensko slikanje prsnega koša. Potrebna je ocena delovanja organov ob prisotnih kroničnih boleznih in ocena stanja po prebolelih malignomih. Pri bolniku na določena obdobja preverimo stanje senzibilizacije (PRA) (13).

Če je bolnik dokončno ocenjen kot primeren za presaditev, pred posegom opravimo še navzkrižni preskus (*angl.* cross match) med prejemnikom ledvice in dajalcem ledvice, s katerim opredelimo prisotnost protiteles proti ledvici v krvi prejemnika, saj bi prisotnost povzročila takojšnjo zavrnitev ledvice. Če je navzkrižni preskus pozitiven, bolnik ledvice ne sme dobiti.

Imunosupresivno zdravljenje

Presaditev ledvice zahteva vseživljenjsko imunosupresivno zdravljenje, zato moramo biti pri zdravljenju dosledni. Ob presaditvi uvedemo indukcijsko zdravljenje z biološkimi zdravili, s katerimi osiromašimo oz. inaktiviramo limfocite "potnike", ki prihajajo v telo prejemnika s presadkom (12). Tako omejimo predstavitev antigena in zmanjšamo pojavljanje in izraženost zavrnitvenih reakcij. Pri otrocih, ki so prejeli kadavrsko ledvico, se ob indukcijskem zdravljenju petletno preživetje presadka izboljša za približno 10 % (12). Ponavadi bolniki za indukcijsko imunosupresijo prejmejo monoklonska protitelesa proti interlevkinskemu-2 (IL-2) receptorjem (baziliksimumab), visoko senzibilizirani bolniki pa protitimocitna protitelesa (3,12). Kombinacija takrolimusa in mikofenolata (MMF) s steroidi ali brez steroidov je najpogostejše predpisano vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje (12). Protokoli z ukinjanjem steroidov lahko ugodno vplivajo na rast in na presnovno stanje.

Zapleti po presaditvi

Bolniki po presaditvi potrebujejo skrbno spremljanje, zlasti v prvih mesecih po presaditvi, ko je potrebno spremljati ledvično delovanje, raven takrolimusa, zaznavanje okužb, doslednost pri jemanju zdravil in njihove neželene učinke. V dolgoročno spremljanje sodi tudi ugotavljanje morebitnih rakavih bolezni.

Okužbe

Ob imunosupresivnem zdravljenju so bolniki s presajeno ledvico bolj podvrženi okužbam, ogrožajo jih oportunistične okužbe. Imunosupresija lahko omogoči razmnoževanje virusa Epstein-Barr (EBV), citomegalovirusa (CMV) in BK-virusa (BKV). Pri bolnikih s presajeno ledvico lahko

okužba z BK-virusom povzroči tubulointersticijski nefritis in zožitev sečnice (12). Bolniki so lahko posebej ogroženi zaradi pljučnice s povzročiteljem *Pnevmocystis jirovecii* v prvih 6 mesecih po presaditvi, zato v tem obdobju navadno predpišemo profilaktično zdravljenje s kotrimoksazolom. Nistatin predpišemo 4–6 tednov po presaditvi kot antimikotično profilakso. CMV profilaksa je potrebna pri bolnikih z visokim tveganjem (donor CMV IgG pozitiven/prejemnik CMV IgG negativen) ali z zmernim tveganjem (prejemnik CMV IgG pozitiven) za pojav CMV okužbe. Valganciklovir v peroralni obliki navadno predpišemo za 3–6 mesecev (13).

Cepilno tveganje

Po presaditvi je priporočljiva le imunizacija z inaktiviranimi cepivi. Pomembno je, da vsa potrebna cepljenja z živimi cepivi opravimo pred presaditvijo, ker so pozneje, ko bolnik prejema imunosupresivna zdravila, kontraindicirana. Z mrtvimi cepivi lahko začnemo cepiti 6 mesecev po presaditvi ledvice, a je imunski odziv lahko zmanjšan, odvisno od stopnje imunske oslabelosti v času cepljenja (12).

Akutna zavrnitev

Je pomemben vzrok zgodnje disfunkcije presadka. Diagnozo postavimo z ledvično biopsijo ter določitvijo specifičnih protiteles darovalca (*angl.* donor specific antibodies, DSA) v prejemnikovi krvi (13). Akutna zavrnitev presajene ledvice se najpogostejše pojavi v začetnem obdobju po presaditvi. Če se pojavi v prvih treh mesecih, gre za zgodnjo akutno zavrnitev, pozneje pa jo imenujemo pozna zavrnitev in je pogosto uvod v kronično zavrnitev. Akutna zavrnitev je lahko celična in/ali povzročena s protitelesi; tako razlikujemo akutno celično zavrnitev in akutno humoralno zavrnitev, ki lahko potekata tudi hkrati. Zdravimo jo z intenziviranimi imunosupresivnimi protokoli. V Sloveniji je razmeroma redka in se pojavi pri manj kot 10 % bolnikov (12). Običajno jo z zdravili uspešno pozdravimo. Več kot 95 % celičnih zavrnitev je reverzibilnih. Pogostost akutne zavrnitve se med transplantacijskimi centri nekoliko razlikuje in je z novimi imunosupresijskimi zdravili v prvem letu večinoma manjša od 15 % (14).

Nagnjenost k akutni zavrnitvi je pri otrocih v primerjavi z odraslimi prejemniki presadka večja (12). Razlogi niso povsem pojasnjeni. Možni razlogi pa so: večja imunološka odzivnost, kasnejše diagnosticiranje in slabša biološka učinkovitost imunosupresivnih zdravil.

Večja težava je kronična zavrnitev, ki postopno pripelje do odpovedi delovanja presajene ledvice in je neozdravljiva.

Povečano tveganje rakave bolezni

Ob zavori imunskega odziva se poveča nastanek novotvorb. Tveganje za rakavo bolezen se povečuje z intenzivnostjo in trajanjem imunosupresije (12). Rakave bolezni so pri otrocih sicer redke, a pri več kot četrtini otrok s presajeno ledvico pričakujemo razvoj malignoma v 25 letih. V primerjavi s splošno populacijo je tveganje malignoma pri bolnikih s presajeno ledvico podobno kot pri 25–30 let starejši populaciji (15). Razmnoževanje EBV poveča možnost potransplantacijske proliferacije limfocitov (*angl.* post-transplant lymphoproliferative disorder, PTLD), ki se lahko kaže s spektrom benignega povečanja tkiv ali organov do klasičnega Hodgkinovega limfoma tipa PTLD. PTLD je najpogostejši malignom pri otrocih s presajeno ledvico, pri odraslih pa rak kože (nemelanomski) (15). V večini primerov se PTLD pojavi pri otrocih, ki so seronegativni za EBV v času presaditve (4). Izvor primarne EBV okužbe po presaditvi je lahko donorski organ, perioperativna uporaba krvnih derivatov ali pridobljena okužba iz okolice. Tveganje PTLD je bimodalno ter je najvišje v prvem letu po presaditvi in 7 let po presaditvi ponovno poraste (13). PTLD zdravimo z znižanjem imunosupresije ter uporabo rituksimaba v zgodnji fazi, v kasni fazi pa s kombinacijo rituksimaba in kemoterapije (13). Pri lokaliziranih primerih prideta v poštev obsevanje in kirurška odstranitev.

Ponovitev bolezni

Nekatere ledvične bolezni, ki so pripeljale do odpovedi lastnih ledvic, se lahko ponovijo na presajeni ledvici. Med temi se najpogosteje ponovita fokalna glomeruloskleroza in membranoproliferacijski glomerulonefritis, ki lahko pomembno okvarita tudi presajeno ledvico (12). Zato pri teh dveh boleznih odsvetujemo presaditev ledvice sorodnika. Povečano tveganje za ponovitev bolezni je prisotno še pri atipičnem hemolitično-uremičnem sindromu, C3 glomerulopatiji in bolezni z gostimi depoziti (*angl.* dense deposit disease) (12). Ponovita se lahko tudi diabetična ledvična okvara in glomerulonefritis IgA, ki pa redko privedeta do odpovedi presajene ledvice (3).

Osteoporoza in sladkorna bolezen po presaditvi

Sladkorna bolezen in osteoporoza lahko povzročata zdravljenje s kortikosteroidi in zdravljenje z inhibitorji kalcinevrina (4). Sladkorna bolezen je povezana s slabšim preživetjem presadka.

Tranzicijsko obdobje

Prehod iz otroškega v odraslo obdobje je povezan z večjim tveganjem za odpoved presadka, predvsem zaradi nedoslednosti pri jemanju zdravil in bolj tveganih navad (12). Centri nudijo svetovanje in izobraževanje bolnikom in

njihovim družinam ter izvajajo specializirano tranzicijsko pot. Nesodelovanje je pogosto zlasti pri najstnikih in mlajših odraslih in ga po presaditvi po nekaterih podatkih v svetu ocenjujejo na 5–43 %, torej je pogost vzrok odpovedi presajene ledvice (12).

Kozmetični neželeni učinki imunosupresivnega zdravljenja lahko pomembno vplivajo na sodelovanje otrok in mladostnikov, zlasti deklet. Najpogostejše opažajo hirsutizem (12), pogosta pa je tudi hiperplazija dlesni. Neželeni učinki, povezani s steroidi, so tudi povečanje telesne mase, strije, "moon face" in zaostanek v rasti.

Dolgoročna napoved

Presaditev ledvice je najboljši način zdravljenja bolnikov s KLO, saj nudi največjo kakovost življenja in tudi preživetje je v primerjavi z drugimi metodami ledvičnega nadomestnega zdravljenja najvišje. To velja zlasti za otroke. Bolniki s presajeno ledvico so podvrženi tveganjem kronične imunosupresije in obstoječe KLB.

Najpogostejši razlog smrti pri otrocih s presajeno ledvico so okužbe in srčno-žilni zapleti (1,2). Tveganje srčno-žilnih zapletov je manjše kot pri HD ali PD (12). S presaditvijo obnovimo tudi endokrino funkcijo ledvic, kot je tvorba hormona eritropoetina, ki omogoča normalizacijo tvorbe rdečih krvnih celic.

ZAKLJUČEK

Bolnike s KLB ter posebj bolnike, ki se zdravijo z dializo, na dolgi rok najbolj ogrožajo srčno-žilni zapleti. Pomembno je, da za vsakega bolnika izberemo ustrezen način nadomestnega zdravljenja KLO. Kljub dostopnosti dialize je za otroke s KLO presaditev najbolj zaželena dolgoročna metoda, saj omogoča optimalno rast, normalno dejavnost in razvoj. Presaditev ledvice ne nudi ozdravitve ledvične bolezni. Pri bolnikih s KLB je vse življenje prisoten prehod med presaditvijo in dializo.

LITERATURA

1. Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A, Baiko S, Harambat J. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 2337–48.
2. Rees L, Schaefer F, Schmitt CP, Shroff R, Warady BA. Chronic dialysis in children and adolescents: challenges and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017; 1: 68–77.
3. Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, et al, eds. Bolezni ledvic. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko nefrološko društvo; 2014; p. 683–744.
4. Wilcox DT, Thomas DFM. Essentials of pediatric urology. 3rd ed. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2022; p. 19–22.

5. Novljan G. Dializno zdravljenje otrok in mladostnikov s končno ledvično odpovedjo. *Med Razgl.* 2005; 44: 315–37.
6. Novljan G, Battelino N, Peršič V. Odločitev o začetku in načinu dializnega zdravljenja otrok z akutno ledvično okvaro. In: Fister P, Levart T, Vidmar I, Vuličević I, eds. *Kritično bolan otrok*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2022. p. 147–69.
7. Stephen Almond P, Emran MA, Koehler SM, SAL-Akash SI. Pediatric hemodialysis access. *Semin Pediatr Surg.* 2021; 30: 151121.
8. Novljan G, Buturovič-Ponikvar J. Končna ledvična odpoved pri otrocih in dializno zdravljenje. In: Ponikvar R, Buturovič-Ponikvar J, eds. *Dializno zdravljenje*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2004. p. 369–95.
9. Ahn W, Radhakrishnan J. *Pocket nephrology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020; p. 10–19.
10. AlZabli SM, Alsuhaibani MA, BinThunian MA, Alsahrani DA, Al Anazi A, Varghese S, et al. Peritonitis in children on peritoneal dialysis: 12 years of tertiary experience. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2021; 8: 229–35.
11. Andropoulos DB, Gregory GA, eds. *Gregory's pediatric anesthesia*. 6th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2020. p. 757–61.
12. Novljan G. Presaditev ledvice kot sodobno zdravljenje otrok s končno ledvično odpovedjo. *Med Razgl.* 2005; 44: 339–54.
13. Kher K, Schnaper HW, Greenbaum LA. *Clinical pediatric nephrology*. 3rd ed. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2017; p. 679–69.
14. Winterberg PD, Garro R. Long-term outcomes of kidney transplantation in children. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66: 269–80.
15. Francis A, Johnson DW, Craig JC, Wong G. Incidence and predictors of cancer following kidney transplantation in childhood. *Am J Transplant.* 2017; 17: 2650–8.

Avtor za dopisovanje:

Mladen Crnobrnja, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mladencr@gmail.com

VLOGA RADIOLOGA PRI OBRAVNAVANJU PEDIATRIČNIH BOLNIKOV S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

THE ROLE OF THE RADIOLOGIST IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Damjana Ključevšek^{1,2}, Vesna Potočnik Tumpaj³

¹ Služba za radiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani

³ Oddelek za diagnostično in intervencijsko radiologijo, Splošna Bolnišnica Slovenj Gradec

IZVLEČEK

Slikovne metode zavzemajo pomembno mesto pri obravnavi otrok s kronično ledvično boleznijo (KLB). Pomembne so predvsem pri ugotavljanju vzroka KLB, saj ima več kot polovica otrok s KLB prirojene nepravilnosti sečil in dedne bolezni s prizadetostjo ledvic, ki jih lahko zelo dobro opredelimo z različnimi slikovnimi metodami. Ker je KLB sistemska bolezen s patološkimi spremembami v različnih organskih sistemih, imajo slikovne metode pomembno vlogo pri sledenju in zgodnjem odkrivanju morebitnih zapletov.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, ultrazvočne preiskave, rentgenske preiskave, magnetna resonanca, otroci.

ABSTRACT

Imaging examinations play an important role in the management of children with chronic kidney disease (CKD), particularly in determining the cause of CKD, as more than half of the children with CKD have congenital anomalies of the kidneys and urinary tract as well as hereditary diseases that affect the kidneys, which can be well defined by various imaging techniques. Imaging also plays a key role in monitoring and early detection of complications of CKD, because it is a systemic disease that causes pathological changes in various organ systems.

Key words: chronic kidney disease, ultrasound, X-ray examinations, magnetic resonance, children.

UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) pri otrocih je redka bolezen in jo opredelimo s šeststopenjsko lestvico na osnovi kliničnih in laboratorijskih parametrov (oGRF), ki kažejo na trajno okvaro funkcije ledvic. Specifičnih slikovnih značilnosti, s katerimi bi lahko opredelili KLB, ni (1,2). Osnovni pomen slikovnega diagnosticiranja pri obravnavi KLB je opredelitev etioloških vzrokov, kot so prirojene in pridobljene nepravilnosti sečil, sledenje razvoja KLB in zgodnje odkrivanje zapletov. KLB je namreč napredujoča bolezen, ki napreduje različno hitro ter lahko vodi do končne odpovedi delovanja ledvic in dialize oziroma celo do presaditve ledvice. Hitrost napredovanja je odvisna od osnovne bolezni, resnosti začetne okvare in prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja (1,2). Hkrati ima tudi pomembne sistemske vplive na rast in razvoj otroka.

Vzroki KLB pri otrocih so številni in se razlikujejo tudi glede na starostne skupine (3,4). Pri otrocih do 12. leta

starosti prevladujejo prirojene nepravilnosti sečil in dedne bolezni, ki prizadenejo ledvice (t. i. dedne nefropatije). Prav tako lahko do okvare ledvic vodijo pogoste okužbe sečil, zato jih moramo hitro prepoznati in jih zdraviti. Pri mladostnikih po 12. letu starosti je najpogostejši vzrok KLB glomerulonefritis, sledijo okvara ledvic zaradi nefrotskega sindroma in sistemske bolezni, ki zajamejo številne organe, npr. sistemski eritematozni lupus (Tabela 1).

V preglednem prispevku se posvečamo slikovnemu diagnosticiranju, ki zavzema pomembno mesto pri odkrivanju osnovnega vzroka KLB kot tudi pri spremljanju otrok s KLB, saj bolezen vpliva praktično na vse organske sisteme. Pomembno je zgodnje odkrivanje zapletov KLB, saj hitro in ustrezno zdravljenje vpliva na počasnejše napredovanje bolezni.

Tabela 1: Najpogostejši vzroki kronične ledvične bolezni.

NAJPOGOSTEJŠI VZROKI KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI	
• prirojene nepravilnosti ledvic in sečil	
• dedne bolezni	• policistična bolezen ledvic • Alportov sindrom • nefropatska cistinoza
• okužbe	• hemolitično-uremični sindrom • poststreptokokni glomerulonefritis • intersticijski nefritis
• nefrotski sindrom	• bolezen minimalnih sprememb • fokalna segmentna glomeruloskleroza • membranoproliferativni glomerulonefritis
• sistemske bolezni	• avtoimunske bolezni (npr. sistemski eritematozni lupus) • sladkorna bolezen
• poškodba sečil različnih vzrokov z zmanjšanim pretokom skozi ledvice in s posledično akutno odpovedjo ledvic	
• oviran odtok urina in vezikoureterni refluks	

SLIKOVNO DIAGNOSTICIRANJE

Otroci s KLB imajo pogosto pridružene druge bolezni ali motnje, zato slikovne preiskave obsegajo preiskovanje vseh organskih sistemov. Pri odkrivanju vzrokov in spremljanju vplivov KLB na različne organske sisteme uporabljamo vse slikovne metode, od različnih ultrazvočnih (UZ) tehnik (B-mode, Doppler, UZ s kontrastnim sredstvom), rentgenskih preiskav (zlasti skeleta in prsnih organov), magnetnoresonančnih preiskav (MRI) (funkcijska MR urografija, MR osrednjega živčnega sistema) in radionuklidnih preiskav (Tabela 2) (5,6). Računalniške tomografije (CT) se izogibamo zaradi sevalne obremenitve in neželenih učinkov jodnega kontrastnega sredstva na ledvice (sprožitev s kontrastom povzroči nefropatije, ki še poslabša delovanje ledvic). Tudi pri vnosu gadolinijevih paramagnetnih kontrastnih sredstev moramo biti previdni, saj lahko predvsem linearna gadolinijeva kontrastna sredstva ob okrnjeni ledvični funkciji povzročijo sistemsko nefrogno fibrozo. Z uporabo kemijsko bolj stabilnih makrocikličnih paramagnetnih kontrastnih sredstev je tveganje za nefrogno sistemsko fibrozo kakor tudi za gadolinijeve depozite manjše (5,7). UZ kontrastno sredstvo je edino kontrastno sredstvo, ki se ne izloča preko ledvic, ampak z dihanjem, zato je varna izbira za uporabo pri osebah s KLB (8).

Tabela 2: Najpogostejše slikovne preiskave pri odkrivanju vzrokov in sledenju otrok s kronično ledvično boleznijo.

OSNOVNA SLIKOVNA PREISKAVA	PODTIP SLIKOVNE PREISKAVE	UPORABA
UZ preiskava	sečil in trebuha	diagnosticiranje in sledenje prirojenih nepravilnosti ledvic in sečil diagnosticiranje in sledenje prirojenih bolezni ledvic (cistične in druge dedne bolezni ledvic) sledenje KLB, zlasti pri razvoju kroničnega pielonefritisa diagnosticiranje in sledenje posledic okužb sečil
	vratu	ocena hiperplazije obščitnic
	dopplerska preiskava ledvic, ledvičnih žil in aorte	ocena prekrvljenosti ledvic ocena žilnih struktur ledvic, aorte in venskega sistema ocena klinično pomembne akutne zapore
	UZ KS	UMCG slikanje preko perkutano vstavljenega nefrostomskega katetra UZ KS ledvic
	UZ vodena biopsija ledvic	
rentgenska preiskava	prsnih organov	
	trebuha	ocena kalcinacij
	skeleta	diagnosticiranje patoloških zlomov kosti diagnosticiranje kostnih sprememb v sklopu sekundarnega hipereparatiroidizma
	rentgenske kontrastne preiskave CT	MCUG kontrastno slikanje po nefrostomskem katetru izjemoma
	DXA, pCT	ocena osteoporoze
magnetnoresonančna preiskava	MR urografija	ocena kompleksnih prirojenih nepravilnosti sečil
	MRI preiskava glave	
radionuklidne preiskave	MAG 3 renografija	razlikovanje med obstruktivno in neobstruktivno motnjo odtoka
	DMSA	ocena ledvičnega parenhima

Legenda: DMSA – z ^{99m}Tc -označena dimerkaptosukcinilna kislina; DXA – dvoenergijska rentgenska absorpciometrija; MAG 3 renografija – renografija s ^{99m}Tc označenim merkaptocetiltriglicinom; MCUG – mikcijska cistouretrografija; CT – računalniška tomografija; pCT – periferna kvantitativna računalniška tomografija; UMCG – ultrazvočna mikcijska cistouretrografija; UZ – ultrazvočna preiskava; UZ-KS – ultrazvočna preiskava s kontrastnim sredstvom.

Slikovne preiskave za opredelitev sprememb sečil

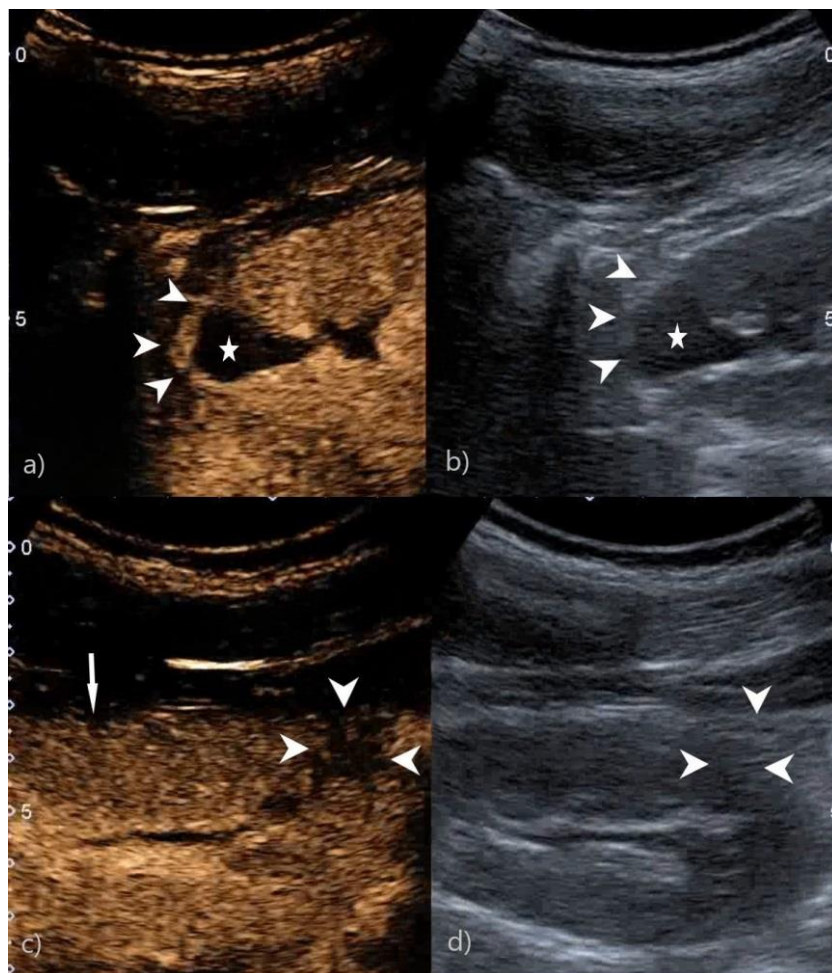
Pomemben delež KLB so prirojene nepravilnosti ledvic in sečil ter genetske bolezni, ki prizadenejo sečila (1,2). Poudariti moramo, da prirojene nepravilnosti sečil ne pogojujejo razvoja KLB. KLB razvijejo tisti otroci, ki imajo ob tem okvarjeno tkivo ledvic že ob rojstvu (hipodisplazija ledvic) ali otroci, pri katerih okvara ledvičnega tkiva nastopi kasneje zaradi zapletov v zvezi s prirojenimi motnjami sečil, kot so ponavljajoče se okužbe sečil ali povečanje tlaka v ledvičnem mehu zaradi motenj pri odtoku seča (1,2).

Slikovno diagnosticiranje zavzema pomembno vlogo pri opredelitvi vrste in resnosti prirojene nepravilnosti ledvic in sečil. Večinoma diagnozo postavimo že v neonatalnem obdobju (9). Hkrati ima slikovno diagnosticiranje tudi pomembno vlogo pri odkrivanju stanj, ki lahko dodatno vplivajo na poslabšanje ledvične funkcije, saj npr. razlikuje med obstruktivno in neobstruktivno razširitvijo votlega sistema ledvice, kar je bistvenega pomena za nadaljnje zdravljenje, ki lahko prepreči razvoj KLB ali upočasni njeno napredovanje. Večino teh bolezni lahko dokaj dobro opredelimo z osnovnimi UZ tehnikami, dinamično renografijo (MAG3) in MR urografijo. Za izključitev vezikoureternega refluksa opravimo mikcijsko cistouretrografijo, običajno ultrazvočno mikcijsko cistografijo (UMCG) (9).

Pri pridobljenih okvarah ledvic je lahko UZ preiskava sečil povsem v mejah normalnih vrednosti, zato ima UZ vodena debeloigelna histološka biopsija ledvic pomembno vlogo pri opredelitvi prizadetosti ledvic.

Pri spremljanju KLB ima UZ preiskava sečil in trebuha ključno vlogo pri oceni morfoloških in strukturnih sprememb ledvic ter motenj prekrvljenosti ledvičnega parenhima (dopplerske preiskave in UZ preiskave z intravenskim vnosom kontrastnega sredstva (UZ KS) (8). Z UZ sečil izmerimo dolžino ledvic (običajno sta ledvici manjši) in debelino ledvične skorje (prisotnost ledvičnih brazgotin, nepravilna kontura ledvice) ter prikažemo strukturo ledvice (slabše se diferencirajo ledvične papile, lahko so prisotne kalcinacije in cistične spremembe, parenhim ima lahko povečano ehogenost)

in ocenimo stanje sečil (morfološke spremembe votlega sistema ledvic in sečevodov, razširjenost votlega sistema sečil ter ocena sečnega mehurja in sečnice) (5,6,8). Ledvični parenhim lahko bolj natančno ocenimo z UZ KS, s katero bolje diferenciramo ledvične brazgotine (Slika 1). Bolj kot dolžina ledvice je poveden njen volumen, zlasti volumen ledvičnega parenhima, ki ga z UZ težje natančno ocenimo. Vse bolj se uveljavljajo 3D slikovne preiskave volumna ledvic/parenhima, predvsem MRI (manj CT) z uporabo programa segmentacije (10). 3D slikovne preiskave so namreč bistveno bolj povedne kot v 2D UZ ocena ledvičnega parenhima. Najnovejše UZ tehnike, ki za oceno ledvičnega parenhima uporabljajo 3D in UZ kontrastno sredstvo, so pomemben korak naprej pri bolj natančni oceni volumna ledvičnega parenhima. Indeks razmerja med volumnom ledvice in telesno površino otroka je danes pomemben



Slika 1: Ultrazvočna preiskava leve ledvice z UZ kontrastnim sredstvom z dvojnim prikazom (kontrastna slika (a in c) v primerjavi s klasično ultrazvočno sliko (b in d)) pri 16-letni deklici s kroničnimi ponavljajočimi se okužbami sečil. Na kontrastni sliki (a) natančno vidimo stanjšani ledvični parenhim ob zgornjem polu desne ledvice (glavice puščic) ter razširjeno in morfološko razoblikovano čašico (zvezdica) zgornje skupine votlega sistema. Na kontrastni sliki (c) vidimo brazgotino (glavice puščic) v področju spodnjega pola desne ledvice in manjša subkapsularna slabo prekrvljena področja (puščica). Opisane spremembe se na običajni UZ sliki (b in d) slabše razlikujejo od ostalega ledvičnega parenhima. Pri deklici je bila diagnosticirana kronična ledvična bolezen prve stopnje.

standard, ki omogoča zgodnje odkrivanje napredovanja bolezni pri otrocih z visokim tveganjem KLB (8).

Za spremljanje prekrvljenosti ledvice se rutinsko poslužujemo dopplerske preiskave, s katero ocenjujemo indeks upora (*angl.* resistive index, RI) v segmentnih in interlobularnih arterijah (rast RI je sumljiva za poslabšanje), z barvno dopplersko preiskavo pa prekrvlenost ledvice (morebitne izpade ali hipoperfuzijo). Velik potencial za objektivno oceno prekrvljenosti ledvic ima UZ KS, a bodo potrebne preiskave, s katerimi bi lahko potrdili vrednost te preiskave tako pri odraslih kot pri otrocih (10).

Za bolj natančno diagnosticiranje predvsem kompleksnih prirojenih motenj ledvic in sečil se poslužujemo tudi MRI trebuha z MR urografijo (11). Če želimo združiti morfološke spremembe s funkcijsko oceno delovanja ledvic, lahko opravimo tudi funkcijsko MR urografijo, s katero dobimo podobne podatke o delovanju ledvic kot z MAG3 renografijo ter hkrati tudi natančen vpogled v anatomske, morfološke in strukturne spremembe sečil (11).

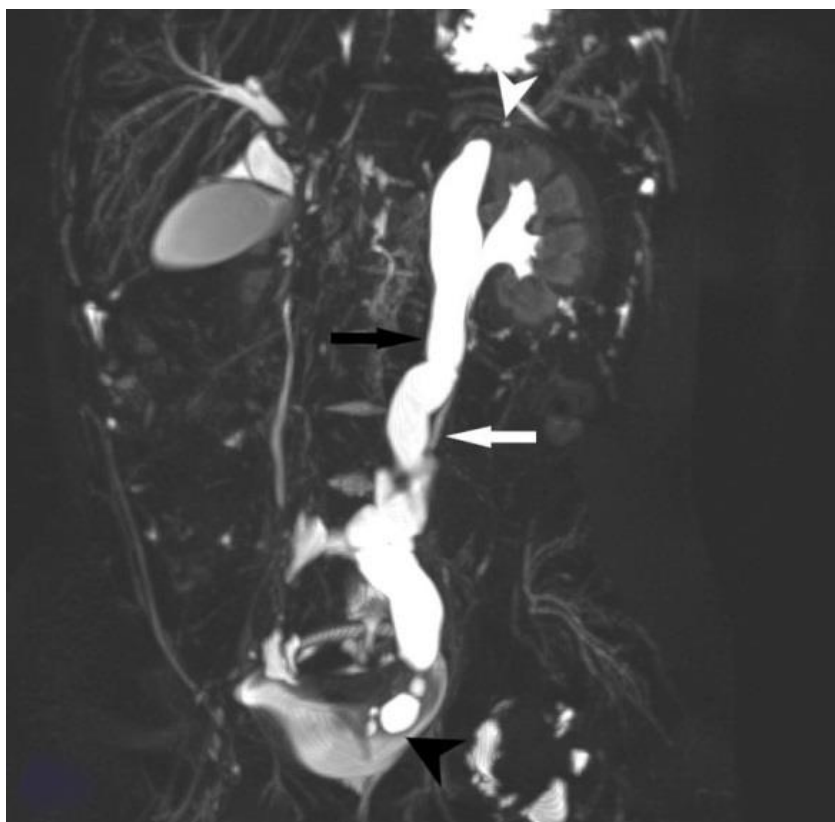
Pomembno je tudi zgodnje odkrivanje morebitnih zapletov v sklopu KLB. Okužbe sečil so pri otrocih s KLB pogoste in

so pomemben dejavnik tveganja za hitrejše napredovanje bolezni. Slikovno diagnosticiranje je pomembno predvsem pri hitrem odkrivanju zapletov okužb, kot so pionefros (zahteva perkutano vstavitve nefrostomskega katetra) in žariščne okužbe ledvic (žariščni nefritis ali absces), ki zahtevajo intenzivno antibiotično zdravljenje. Žariščne okužbe sečil lahko hitro in zanesljivo diagnosticiramo z UZ KS.

Slikovne preiskave sprememb na kosteh

Pojem ledvična osteodistrofija obsega spremembe na kosteh in mehkih tkivih, ki so posledica motenj v presnovi kostnine, povezanih s KLB (12,13). Večina sprememb je posledica sekundarnega hiperparatiroidizma. V ospredju so znaki resorpcije kosti – najbolj specifična je subperiostalna resorpcija, ki se začne na radialni strani srednjega členka sredinca in kazalca rok ter napreduje na ulnarne strani členkov in konic prstov (slabo omejene distalne falange prstov) in tudi večjih dolgih kosti (golenice, stegnenice in nadlahtnice). Subhondralno resorpcijo kosti najdemo na akromio-klavikularnem sklepu, sterno-klavikularnem sklepu, sramnični simfizi in sakroiliakalnih sklepih.

Subligamentarna resorpcija kosti in erozije so vidne na mestih pritrditve nekaterih tetiv in ligamentov na kost in je najpogostejše vidna na trohantrih stegnenice, sednični grči in grčah nadlahtnice ter spodnji površini petnice in spodnji površini ključnice. Subfizealna resorpcija v področju metafiz spominja na spremembe v sklopu rahitisa in jo težko razlikujemo od rahitisa. Intrakortikalna resorpcija se kaže s stanjšanjem kortikalisa in intrakortikalnimi linearnimi lucencami, endostealna kostna resorpcija pa z valovito endostealno površino. V primeru trabekularne resorpcije je struktura kosti videti zrnata in trabekule postanejo nejasne. Omenjene spremembe, povezane s KLB, pogosto spremlja generalizirana osteopenija. Na lobanjskih kosteh so lahko vidne značilne nejasno omejene znate spremembe strukture lobanje (*angl.* salt-and-pepper). Redkeje vidimo osteosklerozo, najpogostejše subhondralno v področju metafiz, z značilnimi spremembami na telesih vretenca – sklerozo pod obema terminalnima ploščama vretenca (*angl.* rugger jersey vertebra). Lokalno destrukcijo kostnine imenujemo rjavi tumor; gre



Slika 2: Magnetnoresonančna urografija (T2 obtežena SPC sekvenca, koronarna ravnina) pri štiriletni deklici s kroničnim uhajanjem urina. Vidimo razširjen podvojen votli sistem zgornjega pola leve ledvice z izrazito razširjenim in zvijuganim pripadajočim sečevodom (črna puščica), ki se konča ektopično pod sečnim mehurjem (glava črne puščice). Parenhimska plast ob zgornjem polu leve ledvice je stanjšana in morfološko spremenjena – segmentna displazija ledvice (glava bele puščice). Sečevod spodnjega votlega sistema leve ledvice je tanek (bela puščica) in ima primeren potek.

za lucentno področje, ki vsebuje fibrozno tkivo, celice velikanke, osteoklaste in razpadlo kri. Pogosto rjavi tumorji ležijo ekscentrično ali kortikalno in se najpogosteje nahajajo v spodnji čeljustnici, medenici ali stegenici (14).

Za oceno najpogostejših sprememb kosti, ki so posledica hiperparatiroidizma, lahko opravimo rentgensko slikanje, t. i. paratiroidno serijo, ki vključuje stranski posnetek lobanje, rentgenogram obeh akromioklavikularnih sklepov, stranski rentgenogram ledvene hrbtenice, rentgenogram medenice in rentgenogram dlani s prsti (15).

Pri otrocih s KLB so pogostejše motnje zakostenevanja kot je epifizioliza, najpogosteje glavice stegenice in tudi drugih dolgih kosti spodnjega uda. V okviru sekundarnega hiperparatiroidizma ugotavljamo tudi kalcifikacije/osifikacije v mehkih tkivih in kalcinacije žilnih sten. Motnje v presnovi kosti vodijo do deformacij kosti, povečanega tveganja zlomov in zaostajanja v rasti v višino ter do kronične kostne bolečine kljub ustreznemu zdravljenju sekundarnega hiperparatiroidizma (14).

Pri otroku s KLB je pri vzdrževanju optimalnega kostnega stanja pomembna ocena mineralizacije kosti, saj tako lahko preprečimo ali omilimo dolgoročne zaplete, kot so zlomi, optimiziramo rast in verjetno tudi preprečimo ekstraosalne kalcifikacije, zlasti v žilnih stenah (15). Pri otrocih kostno gostoto najpogosteje ocenjujemo z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DXA) (16), pri kateri je otrok med preiskavo izpostavljen zelo majhni količini rentgenskega sevanja. Za določitev mineralne kostne gostote v predelu ledvene hrbtenice prejme 0,4–4 μSv , kar je 30-krat manj kot pri rentgenskem slikanju pljuč in 200-krat manj kot pri povratnem čezoceanskem letu (16). Merjenje mineralne kostne gostote uporabljamo za diagnosticiranje osteoporoze, ocenjevanje tveganja zlomov kosti, spremljanje dinamike kostne mase in ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja. V svetu uporabljajo tudi periferno kvantitativno CT preiskavo ali kvantitativni UZ (15).

Slikovne preiskave za oceno srčno-žilnih bolezni

Otroci s KLB imajo večje tveganje razvoja srčno-žilnih bolezni, ki so v odraslosti pomemben vzrok umrljivosti (17–19). Zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja in njihovo zdravljenje omogočata manjšo obolevnost in manjšo smrtnost.

Že pri začetnih stopnjah KLB je pri otroku prisotna žilna endotelna disfunkcija zaradi znižane ravni vazodilatacijskega učinka dušikovega oksida, kar vodi v apoptozo endotelnih celic, funkcijski in strukturni razpad

endotela ter vnetje in poškodbo žilne stene. Majhne žile izginejo, kar povzroča motnje v prekrvljenosti tkiv in zgodnji razvoj ateroskleroze (povečana trdota, neelastičnost aortne stene in arterijskih žilnih sten) (20).

Pomembna dejavnika tveganja srčno-žilnih bolezni sta tudi debelost in dislipidemija (17).

Pri vseh stopnjah KLB se pojavlja hipertrofija levega prekata srca z različno stopnjo disfunkcije, ki se z napredovanjem KLB poslabšuje. Za oceno hipertrofije in funkcije levega prekata sta pomembni ehokardiografija in MRI srca. Povišan sistolni krvni tlak je najpomembnejši neodvisni dejavnik tveganja pri vseh meritvah srčne disfunkcije (18).

Ehokardiografija je osnovna priznana metoda za spremljanje morfologije in funkcije srca. Prednost MRI srca pred ehokardiografijo so multiparametrične informacije z eno metodo, tj. dobimo informacije tako o funkciji srca kot o patoloških spremembah miokarda (boljša kvantifikacija volumna miokarda, vključno s subtilnimi strukturnimi spremembami srčne mišice). Pri MRI srca so poročali o manjši variabilnosti med dvema preiskovalcema, kar potrjuje večjo zanesljivost. Danes se za MRI srca pri otrocih s KLO še vedno odločamo na osnovi individualne obravnave. Jasnih smernic o indikacijah za MRI srca v skupini otrok s KLO in po presaditvi ledvic za zdaj ni.

Slikovne preiskave za oceno osrednjega živčnega sistema

Poznamo spekter nevroloških težav, predvsem kognitivnih motenj, ki jih razvijejo otroci s KLB (21–23). Otroci s KLB so bolj nagnjeni k atrofiji možganov ter tihim infarktom v beli substanci in ventrikulomegaliji, kar so potrdile raziskave na osnovi CT možganov (21). V zadnjem času je vse več preiskav z uporabo MRI osrednjega živčevja, ki obsegajo različne kvalitativne in kvantitativne metode: strukturne – podajo informacije, povezane z volumni znotraj možganov in med različnimi področji možganov ter mikrostrukturno integriteto bele možganovine (difuzijsko tenzorsko slikanje, DTI) in funkcijske informacije, ki temeljijo zlasti na oceni perfuzije (23).

Vpliv KLB na spremembe v možganih še vedno slabo poznamo in vrednotimo. Namen slikovnih preiskav osrednjega živčevja je zgodnje prepoznavanje sprememb v možganovini (predvsem beli substanci). Postavlja se vprašanje časovnega okvira, tj. kdaj se pojavljajo in kateri dejavniki vplivajo na njihov pojav. Cilj je odkrivanje sprememb v stadiju, ko so potencialno še popravljive. Gre za relativno novo raziskovalno področje, kjer bo potrebno široko multidisciplinarno in multicentrično sodelovanje.

Slikovne preiskave za oceno sistemskih učinkov

Pogoste nadloge pri otrocih s KLB so tudi anemija (3,24), pri kateri slikovno diagnosticiranje nima vloge, zaostajanje v rasti (že v zgodnjem poteku KLB pri 35 % otrok), podhranjenost in izguba mišične mase (25). Za oceno kostne starosti v primerjavi s kronološko starostjo uporabljamo rentgensko slikanje leve roke, s katerim v posebnem programu ali s pomočjo tabel ocenimo kostno starost in standardni odklon glede na kronološko starost (26).

ZAKLJUČEK

Slikovno diagnosticiranje je sestavni del diagnosticiranja vzrokov kronične ledvične bolezni (KLB) in spremljanja prizadetih otrok ter obsega vse vrste slikovnih preiskav. Pri spremljanju bolezni moramo biti previdni, da izberemo primerno slikovno metodo, s čimer se izognemo odvečnim preiskavam brez jasnih kliničnih vprašanj in namena. KLB je namreč kronična bolezen, ki zahteva stalen nadzor ter pomembno vpliva na kakovost življenja otroka s KLB in njegove družine. Obravnava otrok s KLB zahteva timsko delo.

LITERATURA

1. Iser S, Müller D, Thumfart J. Factors associated with the development of chronic kidney disease in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Front Pediatr*. 2020; 8: 298.
2. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 363–73.
3. Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A review of pediatric chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2016; 41: 211–7.
4. Battelino N. Zdravljenje kronične ledvične odpovedi zaradi prirojenih in dednih bolezni sečil. *Slov Pediatr*. 2015; 22: 266–82.
5. Meola M, Sammoni S, Petrucci I. Imaging in chronic kidney disease. In: Meola M, Petrucci I, Ronco C, eds. *Ultrasound imaging in acute and chronic kidney disease*. *Contrib Nephrol*. 2016; 188: 69–80.
6. Alnazer I, Bourdon P, Urruty T, Falou O, Khalil M, Shahin A, et al. Recent advances in medical image processing for the evaluation of chronic kidney disease. *Med Image Anal*. 2021; 69: 101960.
7. Balassy C, Roberts D, Miller SF. Safety and efficacy of gadoteric acid in pediatric magnetic resonance imaging: overview of clinical trials and post-marketing studies. *Pediatr Radiol*. 2015; 45: 1831–41.
8. Viteri B, Calle-Toro JS, Furth S, Darge K, Hartung EA, Otero H. State-of-the-art renal imaging in children. *Pediatrics*. 2020; 145: e20190829.
9. Ključevšek D. Pomen slikovnih metod pri prirojenih napakah sečil. In: Paro Panjan D, ed. *Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnanje pri novorojenčku: učbenik*. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2016. p. 147–57.
10. Han BH, Park SB. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of chronic kidney disease. *Curr Med Imaging*. 2021; 17: 1003–9.
11. Ključevšek D. Vloga magnetnoresonančne urografije v pediatriji. *Slov Pediatr*. 2014; 21: 6–13.
12. Wesseling-Perry K. Bone disease in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 569–76.
13. Kemper MJ, van Husen M. Renal osteodystrophy in children: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26: 180–6.
14. Shore RM. Endocrine disorders. In: Coley BD, ed. *Caffey's pediatric diagnostic imaging*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 2753–70.
15. Lalayiannis AD, Crabtree NJ, Fewtrell M, Biassoni L, Milford DV, Ferro CJ, et al. Assessing bone mineralisation in children with chronic kidney disease: what clinical and research tools are available? *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 937–57.
16. Vožlič M, Murn Berkopec B, Bratanič N. Merjenje kostne gostote pri otrocih in mladostnikih. *Slov Pediatr*. 2011; 18: 125–9.
17. Kouri AM, Rheault MN. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021; 30: 231–6.
18. Weaver DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular disease in children and adolescents with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2018; 38: 559–69.
19. Khouzam N, Wesseling-Perry K. Pathophysiology and treatment of cardiovascular disease in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 1–10.
20. Azukaitis K, Jankauskiene A, Schaefer F, Shroff R. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1683–95.
21. Harshman LA, Hooper SR. The brain in pediatric chronic kidney disease – the intersection of cognition, neuroimaging, and clinical biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 2221–9.
22. Gipson DS, Duquette PJ, Icard PF, Hooper SR. The central nervous system in childhood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1703–10.
23. Van der Plas E, Harshman L. Leveraging neuroimaging to understand the impact of chronic kidney disease on the brain. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 921–5.
24. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 227–38.
25. Larson-Nath C, Goday P. Malnutrition in children with chronic disease. *Nutr Clin Pract*. 2019; 34: 349–58.
26. Manzoor Mughal A, Hassan N, Ahmed A. Bone age assessment methods: a critical review. *Pak J Med Sci*. 2014; 30: 211–5.

Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Damjana Ključevšek, dr. med.

Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Služba za radiologijo

Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

e-mail: damjana.kljucvsek@gmail.com

VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI OBRAVNAVI OTROK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO IN PRI NJENEM PREPREČEVANJU

THE NURSE'S ROLE IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Monika Pevec, Bojana Klobasa

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen (KLB) je stanje nepopravljive okvare ledvic in/ali zmanjšane delovanja ledvic, ki je povezano s postopnim zmanjševanjem delovanja ledvic v daljšem obdobju. KLB v otroštvu ni pogosta; če se pojavi, pri otrocih in mladostnikih ter njihovih starših predstavlja resno težavo. V prispevku predstavljamo KLB in vlogo medicinske sestre, ki lahko s preventivnimi ukrepi in zdravstvenovzgojnim delom pripomore k uspešnemu obvladovanju otrokove bolezni.

Ključne besede: ledvica, kronična ledvična bolezen, otrok.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a condition of irreversible kidney damage and/or reduced kidney function associated with a progressive decline in kidney function over time. It is not a common childhood disease, but it is a serious problem for children, adolescents, and their parents. The aim of this paper is to present the disease and the role of the nurse, who can help the child and their parents through preventive measures and health education to manage the child's illness as well as possible.

Key words: kidney, chronic kidney disease, child.

UVOD

Kronična ledvična bolezen (KLB) je resno bolezensko stanje, s katerim se srečujemo tudi v pediatriji. Gre za bolezen ledvic, ki traja vsaj tri mesece (1). Značilna je zmanjšana vrednost ocenjene glomerulne filtracije ali povišana vrednost beljakovin v urinu, lahko pa so prisotna tudi druga strukturna odstopanja (2). Pri otrocih ni tako pogosta kot v odraslosti, a pomembno vpliva na rast in razvoj otrok ter pogosto vodi v končno ledvično odpoved (KLO). Način in hitrost napredovanja sta odvisna predvsem od osnovne bolezni.

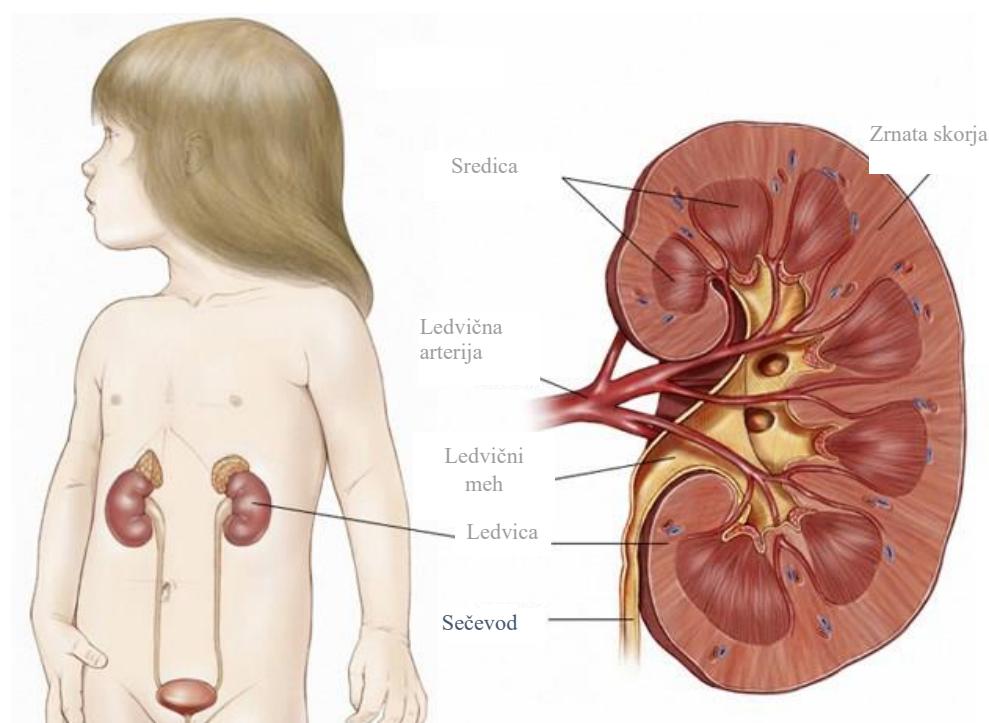
LEDVICA IN NJENE FUNKCIJE

Ledvice (ren, nephros) so parni organ z gladko površino in čvrsto konsistenco. Ležijo paravertebralno v višini 12. prsnega rebra ter 1. in 2. ledvenega vretenca. Desna ledvica je za 1–2 cm nižje kot leva. Fižolasto obliko ledvic prikazujemo na Sliki 1. V otroški dobi so ledvice razdeljene na režnje, pozneje pa se meje režnjev zabrišejo. Pri odraslem je ledvica dolga 10–12 cm, široka 6 cm in debela 4 cm, tehta pa 130–200 g (3). Pri novorojenčku so ledvice glede na njegovo velikost sorazmerno velike, saj so težke približno 24 g, medtem ko pri 12-letnem otroku tehtajo približno 183 g (4).

Na delu ledvice, ki je bližje sredinski ravnini, je ugreznina (hilus), kjer vstopajo ledvična (renalna) arterija in vena, mezgovnice, ledvični živec ter ledvični meh (renalni pelvis), ki je lijakasto oblikovan zgornji del sečevoda (ureterja). Vsako ledvico navadno oskrbuje enojna ledvična arterija, ki izhaja iz trebušne aorte (5).

Na vzdolžnem preseku ledvice vidimo zunanji temni del (skorjo) in bolj bled notranji del (sredico), ki se razdeli v številna stožčasta področja oziroma ledvične piramide. Vrh vsake piramide se nadaljuje proti ledvičnemu mehu in tvori papilo (drobno izbočenje). V ledvičnih piramidah lahko vidimo proge, ki so del izvodilc in krvnih žil. Podaljški ledvičnega meha (čšašice) se razširjajo proti papili vsake piramide in zbirajo urin, ki priteka iz njih. Sečevod je približno 30 cm dolga mišična cevka, ki povezuje ledvični meh in sečni mehur (Slika 1) (5).

Osnovna morfološka in funkcionalna enota ledvic je nefron, ki je sestavljen iz ledvičnega ali Malpighijevega telesca in kanalčka. Prvi se nahaja v ledvični skorji in ga sestavljata glomerul in njegova ovojnica. Glomerul je klopčič kapilar, ki ga obdaja kapsula, v kateri se filtrira kri. Tako nastane primarni urin. Iz glomerulne kapsule izhaja cevčica (ledvični tubus), po kateri odteka urin. Njen potek je dolg in zapleten, ker se v njej resorbira in nastaja končni urin. Dnevno izločimo približno 1,5 l končnega urina (6).



Slika 1: Zgradba ledvice (6).

Štiriindvajseturna diureza oz. volumen urina pri donošenem novorojenčku znaša 15–60 ml in se postopno poveča do 200 ml urina pri približno 10. dnevu življenja. Pri dojenčku znaša 400–600 ml, pri predšolskem otroku 500–1000 ml, pri šolskem otroku pa 700–1500 ml (7).

Ledvice imajo več funkcij:

- izločevalno (izločanje odpadnih snovi, zdravil);
- urejevalno (nadzor nad telesnimi tekočinami in njihovo sestavo, vključno z elektroliti, uravnavanje ravnotežja kislin, baz in vode);
- hormonsko (tvorba eritropoetina, renina, prostaglandinov);
- presnovno (presnova vitamina D in beljakovin) (5).

Tabela 1: Stopnje kronične ledvične bolezni pri otrocih glede na smernice za klinično prakso KDIGO 2012 (KDIGO: Skupina za ledvične bolezni: izboljšanje globalnih izidov zdravljenja, angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (10)).

Stopnja KLB	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Opis
G1	≥ 90	normalna ali zvišana
G2	60–89	rahlo zmanjšana
G3a	45–59	rahlo do zmerno zmanjšana
G3b	30–44	zmerno do močno zmanjšana
G4	15–29	močno zmanjšana
G5	< 15	odpoved ledvic

Legenda: GFR – hitrost glomerulne filtracije (angl. *glomerular filtration rate*); KLB – kronična ledvična bolezen.

KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Najpogostejši vzrok KLB pri otrocih so prirojene anomalije sečil, žariščna segmentna glomeruloskleroza, ciliopatije, kronični glomerulonefritisi, hemolitično-uremični sindrom (HUS) in nefritisi.

Zelo pogost vzrok pri otrocih je tudi genetski. Presaditev ledvice je nadomestno zdravljenje kronične ledvične bolezni. Nekatere bolezni se ponovijo tudi v presajeni ledvici, pri otrocih bolj pogosto kot pri odraslih (9). Stopnje KLB predstavljamo v Tabeli 1.

Vzroki kronične ledvične bolezni so:

- sladkorna bolezen,
- zvišan krvni tlak,
- srčno-žilne bolezni,
- debelost,
- sečni kamni,
- zapora toka urina,
- bolezni glomerulov in tubulov,
- avtoimunske bolezni,
- dedne bolezni,
- akutna ledvična okvara (2).

Klinična merila za določitev kronične ledvične bolezni (KLB) so:

- ocenjena glomerulna filtracija **manj** kot 60 ml/min (pri 1,73 m²) več kot tri mesece ob spremljajočih drugih znakih nenormalnosti ledvic;
- ocenjena glomerulna filtracija **več** kot 60 ml/min (pri 1,73 m²), ki jo spremljajo drugi znaki strukturnih sprememb, pri čemer so vključene proteinurija, albuminurija, motnje tubulov in histološke spremembe; v to skupino sodijo tudi bolniki z delujočo presajeno ledvico (1).

Bolnike s KLB moramo redno spremljati. Ukrepi so:

- rutinski pregled (telesna masa, telesna višina, stanje prehranjenosti, nefrofiziološki razvoj, laboratorijski pregled krvi in urina);
- preprečevanje napredovanja bolezni (tj. primarnih bolezni);
- preprečevanje ali zdravljenje zapletov (elektrolitska odstopanja, pomanjkanje mineralov, povišan krvni tlak, dislipidemija, endokrinološke motnje, uremija, slabokrvnost);
- priprava nadomestnega zdravljenja ob bližajoči se odpovedi ledvic (duševna in telesna podpora bolniku in staršem) (1).

KLB je lahko vzrok zastoja v rasti in kazalnik resnosti bolezni ter pomembno vpliva na obolevnost in umrljivost (2).

Nezadosten vnos hrane lahko vodi do podhranjenosti in zaostanka v rasti. Razlogi nezadostnega vnosa so med drugim slabo okušanje hrane, zmanjšan tek, večje potrebe po tekočini in izdatno izločanje tekočine (11).

VLOGA MEDICINSKE SESTRE

Medicinska sestra z zdravstvenovzgojnim delom pomaga, da KLB napreduje čimbolj počasi.

Vsakega otroka moramo zato obravnavati celostno in opravljati redne kontrolne preglede v ambulantni ali bolnišnici. Opravljamo:

- antropometrične meritve (telesna masa, telesna višina, obseg trebuha, bokov in udov itd.);
- merjenje krvnega tlaka;
- laboratorijsko analizo krvi in urina;
- elektrokardiografijo (EKG);
- pregled tarčnih organov (ledvice, srce, očno ozadje).

Čeprav KLB pomembno vpliva na življenje celotne družine, lahko otroci živijo dokaj normalno in polno življenje. Ob podpori družine potrebujejo tudi občutek samozavesti, samospoštovanja in zavedanje o odgovornosti za svoje zdravje. Odgovornost za zadovoljevanje potreb je najprej odgovornost staršev in nato tudi strokovnjakov, ki spremljajo otroka daljši čas (12).

Otroci s KLB so odvisni od zdravil in zdravljenja. Potrebujejo poseben način prehranjevanja, medicinsko tehnično podporo in zdravstveno nego. Poznati morajo dinamiko in procese, ki potekajo v njihovi družini. Zato je potreben multidisciplinarni pristop, ki omogoča individualno in dinamično obravnavo. Nujen je koordinator med zdravstvenimi delavci in sodelavci, ki sodelujejo v procesu obravnave in vzgoje. KLB vpliva na vse družinske člane in zahteva spremembo življenjskega sloga. Medicinska sestra mora poznati metode nadomestnega zdravljenja, ledvične diete in potrebna zdravila. Prav tako mora razumeti potrebe otrok in staršev ter pomagati pri izražanju občutkov in čustvenih odzivov na bolezen in pri zadovoljevanju njihovih potreb. Otroka skuša pripraviti na spremembo življenjskega sloga ter mu nuditi informacije, ki jih želi ali potrebuje (13).

Otroci s KLB in KLO imajo povečano tveganje, da zbolijo zaradi okužb. Vzrok so spremembe v obrambnem sistemu organizma zaradi odpovedovanja ledvic ali prirojenih vzrokov, zaradi spremljajočih bolezni (sladkorna bolezen, vaskulitisi, srčno-žilne bolezni, bolezni živčnega sistema) in zdravil, ki jih prejemajo (imunosupresivi, citostatiki) (14).

Priporočljiva cepljenja pri otrocih s KLB so:

- cepljenje proti gripi,
- cepljenje proti pnevmokokni pljučnici,
- cepljenje proti virusnemu hepatitisu B,
- cepljenje proti virusnemu hepatitisu A,
- cepljenje proti tetanusu in ostalim povzročiteljem obveznega cepilnega programa,
- cepljenje proti noricam (14).

Pri otrocih s KLB lahko nastane problem tudi zaradi nesodelovanja, nedoslednosti pri uživanju predpisanih zdravil in neupoštevanja prehranskih napotkov. Uživanje predpisanih zdravil in upoštevanje dietnega režima jih namreč nenehno opominja na bolezen ter je v nasprotju z njihovo željo po "normalnosti" ter potrebo po samostojnosti in neodvisnosti. Takšno vedenje lahko pomembno poslabša njihovo zdravstveno stanje (15).

NEGOVALNE DIAGNOZE

Otroke s KLB obravnavamo individualno po procesu zdravstvene nege, ugotavljamo njihove potrebe in postavljamo ustrezne negovalne diagnoze. Te so:

- Neučinkovito obvladovanje zdravja (00078);
- Pripravljenost za doseganje višje ravni obvladovanja zdravja (00162);
- Neučinkovito obvladovanje zdravja v družini (00080);
- Neuravnotežena prehrana: manj kot telo potrebuje (00002);
- Nevarnost za neuravnovešen volumen tekočin (00025);
- Prizadeto izločanje urina (00016);
- Nevarnost za nestabilen krvni tlak (00267);
- Pomanjkljivo znanje (00126);
- Neučinkovito spopadanje s situacijo (00069);
- Nevarnost za okužbo (00004);
- Okrnjeno udobje (00214) (16).

Predstavili smo samo nekaj negovalnih diagnoz, ki se nanašajo na potrebe in prizadetost posameznega otroka. Glede na postavljene negovalne diagnoze medicinska sestra postavi cilje in oblikuje individualni načrt, ki se prepleta z diagnostično-terapevtskim programom. Pri svojem delu se prilagaja posamezniku ter proces zdravstvene nege v dobrobit otroka nenehno spreminja in izboljšuje.

ZAKLJUČEK

Kronična ledvična bolezen pomembno vpliva na življenje otroka in mladostnika ter njegovih staršev. Zato so osnovni cilji zgodnje prepoznavanje bolezni, preventivno cepljenje, zmanjševanje škodljivih vplivov iz okolja, zdravstvenovzgojno delo z otroki in njihovimi starši, ustrezna prehrana ter upoštevanje diagnostično-terapevtskega programa. Samo tako bo otrok pripravljen za karseda normalno življenje z upanjem, da zadovoljivo zdravstveno stanje ohrani čim dlje.

LITERATURA

1. Srivastava T, Bradley AW. Chronic kidney disease in children; 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children>.
2. Lindič J, Kovač D. Za dobro ledvic. Ljubljana: Delovna skupina za kronično ledvično bolezen Slovenskega nefrološkega društva – SZD; 2022 [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.nephro-slovenia.si>.
3. Hribernik M. Anatomija ledvic. Med Razgl. 2005; 44: 223–7.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Kidney disease in children; 2012 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/children>.
5. Bren A. Kako delujejo ledvice. Ljubljana: Delovna skupina za kronično ledvično bolezen Slovenskega nefrološkega društva – SZD; 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.nephro-slovenia.si/images/PDF/kako-delujejo-ledvice.pdf>.
6. Lindič J, Kveder R. Bolezni ledvic. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer F, eds. Interna medicina. Ljubljana: Narodna univerzitetna knjižnica; 2005. p. 936–53.
7. Meglič A, Novljan G. Bolezni sečil. In: Kržišnik C, ed. Pediatrija. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2014. p. 444–75.
8. Kovačič K. Kronična ledvična bolezen in prehranska podpora pri otrocih s kronično ledvično odpovedjo [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta; 2017.
9. Battelino N. Zdravljenje končne ledvične odpovedi zaradi prirojenih in dednih bolezni sečil. Slov Pediatr. 2015; 22: 266–82.
10. Tönshoff B. Prevention and management of growth failure in children with chronic kidney disease – UpToDate; 2022 [cited 2022 May 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-growth-failure-in-children-with-chronic-kidney-disease?search=overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-children&source=searchresult&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5.
11. Tönshoff B. Pathogenesis, evaluation and diagnosis of growth impairment in children; 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-evaluation>.
12. Juul J. Družine s kronično bolnimi otroki. Ljubljana: Inštitut za sodobno družino; 2010. p. 12–7.
13. Eberl S. Vloga medicinske sestre pri preprečevanju napredovanja kronične ledvične bolezni pri otroku in mladostniku [diplomsko delo]. Maribor: Fakulteta za zdravstvene vede; 2012.
14. Zveza DLB Slovenije. Preventivno cepljenje in kronična ledvična bolezen; 2017 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://issuu.com/zvezadlbslovenije/docs/preventivno-cepljenje-in-kronicka-ledvicna-bolezen>.
15. Novljan G. Dializno zdravljenje otrok in mladostnikov s končno ledvično odpovedjo. Med Razgl. 2005; 44: 315–37.
16. Herdman HT, Kamitsuru S, eds. Negovalne diagnoze, definicije in klasifikacija, 2018–2020. Ljubljana: Narodna in univerzitetna knjižnica; 2019.

Avtor za dopisovanje:

Monika Pevec, dipl. m. s., mag. zdr.-soc. manag.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: monika.pevec@ukc-mb.si

VLOGA DIETETIKA PRI PREPREČEVANJU IN OBRAVNAVI PEDIATRIČNIH BOLNIKOV S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

THE ROLE OF THE DIETITIAN IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PAEDIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Majca Podgoršek, Mirjam Koler Huzjak

Oddelek za prehrano in dietetiko, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Otroci s kronično ledvično boleznijo zaradi oslabiljene funkcije ledvic potrebujejo posebno prehransko oskrbo, ki jim zagotavlja optimalno rast in razvoj. Univerzalne diete, ki bi jo predpisali otrokom s kronično ledvično boleznijo, ni, saj moramo prehranski načrt prilagoditi spremenjenim potrebam odrasčajočega otroka ter stopnji in napredovanju kronične ledvične bolezni. Zlasti moramo biti pozorni na energijski in beljakovinski vnos, a zaradi različnih bolezenskih stanj pozornost usmerjamo tudi na vnos natrija, kalija, kalcija, fosforja in železa. Doseganje ravnovesja med hranili je zaradi številnih prehranskih omejitev velik izziv, a lahko z ustreznim prehranskim načrtovanjem in svetovanjem spodbujamo optimalno rast in razvoj otroka s kronično ledvično boleznijo.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, otrok, prehrana, dieta.

ABSTRACT

Children with chronic kidney disease need special nutritional care due to impaired kidney function to ensure their optimal growth and development. There is no universal diet for children with chronic kidney disease, as the diet plan needs to be adjusted according to changes in the needs of the growing child and the rate and progression of chronic kidney disease. Special attention needs to be paid to energy and protein intake, and often due to various disease states, attention is also focused on sodium, potassium, calcium, phosphorus and iron. Achieving a balance between all nutrients can be a challenge due to many dietary restrictions, but with an appropriate diet plan and counselling, it is possible to promote optimal growth and development of a child with chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, child, nutrition, diet.

UVOD

Prehrana je eden najpomembnejših dejavnikov za optimalno rast in razvoj otrok. Otroci s kronično ledvično boleznijo (KLB) zaradi oslabiljene ledvične funkcije potrebujejo posebno prehransko oskrbo, ki je pri KLB osredotočena na vzdrževanje optimalnega prehranskega stanja, izogibanje presnovnim nepravilnostim, elektrolitskim motnjam in podhranjenosti ter na zmanjšanje tveganja drugih kroničnih bolezni v odraslosti. Glavni zaplet KLB pri otrocih je zaostanek v rasti, vpliv prehrane pa je zlasti pomemben pri dojenčkih in mlajših otrocih, saj primanjkljaja v rasti ali razvoju v zgodnjem otroštvu nikoli ni mogoče povsem nadoknaditi (1). Pri nekaterih otrocih s KLB pogosto pozornosti ne usmerjamo le na podhranjenost, ampak tudi na debelost (2).

Univerzalne diete, ki bi jo predpisali otrokom s KLB, ni. Pogosto omenjajo izraz "ledvična dieta", ki je zavajajoč, saj mora biti prehrana optimizirana in prilagojena vsakemu

bolniku posebej. Prehransko zdravljenje moramo prilagoditi spremenjenim potrebam pri odrasčajočem otroku (starost, trenutno prehransko stanje in rastni parametri) ter stopnji in napredovanju KLB (3). Izhodišče je začetna ocena prehranskega stanja, pogosto spremljanje in ponovno ocenjevanje pa omogočata prilagajanje prehranskih ciljev, da ustrezajo spreminjajočim se potrebam. Pri KLB je potreben skrben premislek glede energijskega vnosa in vnosa beljakovin ter tudi natrija, kalija, kalcija, fosforja in železa (4).

Oblikovanje individualnega prehranskega načrta za doseganje najboljšega rezultata in izboljšanja kakovosti življenja bolnika s KLB bi moralo biti skupno prizadevanje otroka, skrbnika, kliničnega dietetika in drugih članov multidisciplinarnega tima (pediatra nefrologa, medicinske sestre, socialnega delavca, terapevtov) (1). Glavni odgovornosti dietetika sta ustrezna ocena prehranskega stanja in izobraževanje bolnikov s "prevajanjem" znanstvenih informacij o prehrani v praktične nasvete.

OCENA PREHRANSKEGA STANJA

Na prehransko stanje otrok s KLB vpliva več dejavnikov, vključno s poslabšanjem teka (anoreksija), spremenjeno motiliteto prebavil (gastropareza), malabsorpcijo, kroničnim vnetnim stanjem, črevesno disbiozo ter uremičnimi nenormalnostmi presnove energije, beljakovin, maščob in ogljikovih hidratov. Ocena prehranskega stanja pri otrocih s KLB je zato nadvse kompleksna (5). Prehranski vnos najpogosteje spremljamo s tridnevnim prehranskim dnevnikom ali s priklicem jedilnika prejšnjega dne (6).

Pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, spremljamo telesno maso, telesno dolžino in obseg glave, pri bolnikih, starejših od 2 let, pa telesno maso, telesno višino, indeks telesne mase (ITM) in hitrost rasti. Meritve ocenimo na osnovi ustreznih rastnih krivulj. Pri določanju vrednosti za nedonošenčke moramo starost prilagoditi. Rastne parametre pri otrocih s KLB spremljamo vsaj dvakrat bolj pogosto kot pri zdravih otrocih enake starosti (4,7).

Prehransko stanje spremljamo tudi z določanjem biokemijskih parametrov, vključno z ravnijo serumskih albuminov, prealbuminov, skupnih beljakovin, transferina in serumskega kreatinina, pa tudi hemoglobina, skupnega števila limfocitov, holesterola, trigliceridov in vezavnega proteina za retinol. Čeprav vsak od naštetih kazalnikov prispeva k celoviti presoji prehranskega stanja, nobenega ne moremo uporabiti kot edinega označevalca (7).

Ker imajo otroci s KLB pogosto zmanjšano mišično maso in povišano maščobno maso (3), za dodatno analizo sestave telesa uporabljamo bioelektrično impedanco (BIA), dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (DEXA) ali drugo metodo, ki praviloma pomeni večji strošek (računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje) (5,6).

Po oceni prehranskega stanja sestavimo individualiziran prehranski načrt, ki zagotavlja ustrezen vnos hranil za spodbujanje rasti in razvoja.

VNOS TEKOČINE

Potrebe po tekočini in elektrolitih se pri otrocih razlikujejo glede na njihovo primarno ledvično bolezen, preostalo ledvično funkcijo, pri otrocih s KLB 5D tudi glede na metodo nadomestnega zdravljenja. V vseh primerih moramo vnos tekočine skrbno oceniti in ga uravnotežiti. Dopolnjevanje ali omejevanje vnosa tekočine ter natrija in kalija je individualno in je odvisno od količine izločenega urina, sposobnosti koncentriranja urina, stanja hidracije in prisotnosti ali odsotnosti hipertenzije ali hiperkalemije (1). Osnovni ukrep za obvladovanje tekočinskega stanja pri bolnikih s KLB je prilagoditev vnosa natrija s prehrano ali zdravili (8).

ENERGIJSKI IN BELJAKOVINSKI VNOS

Otroci s KLB pogosto zaostajajo v rasti zaradi beljakovinskih in energijskih izgub ter pomanjkanja mikrohranil. Poleg motenj rasti podhranjenost povečuje tveganje za obolenost, umrljivost in splošno breme bolezni (6). V ta namen uporabljamo smernice Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2008, po katerih so energijske potrebe otrok s KLB povsem enake kot potrebe zdravih otrok enake starosti oziroma znašajo 100 % priporočenega dnevnega vnosa (PDV) (9). Ocenjene potrebe lahko prilagodimo glede na trend rasti in pridobivanje telesne mase. Pri bolnikih, ki zaostajajo v rasti, energijski vnos povečamo na 120–140 % PDV (3).

Pri dojenčkih je hrana izbire materino mleko. Če ga ni na voljo, uporabimo standardno formulo za dojenčke, ob potrebi po manjšem vnosu kalija in/ali fosforja pa formulo z manj kalija in fosforja. Za povečanje energijske gostote materino mleko ali formulo dopolnimo s polimeri glukoze ter z maščobami in ogljikovimi hidrati. Koncentriranje formule z večjim razmerjem med formulo v prahu in vodi ni priporočljivo, saj se s tem poveča tudi vsebnost elektrolitov. Pri starejših otrocih prehrani dodamo pediatrične oralne prehranske dodatke ali oralne prehranske dodatke za odrasle ledvične bolnike (4).

Pri vnosu beljakovin upoštevamo vzdrževanje rasti in ustreznega prehranskega stanja (10), pri čemer moramo upoštevati tudi povezavo med vnosom beljakovin s hrano in obremenitvijo s fosforjem, ki pri otrocih s KLB pomembno vpliva na srčno-žilne bolezni (1). S prevelikim vnosom beljakovin se kopičijo tudi dušikovi odpadni produkti, posledica pa je tudi uremija (7). Kljub temu omejevanja beljakovinskega vnosa pri otrocih s KLB običajno ne priporočamo (5,10). Smernice KDOQI 2008 priporočajo zagotavljanje 100–140 % PDV beljakovin za idealno telesno maso za otroke s KLB stopnje 3. Otroci s KLB stopnje 4 in KLB stopnje 5 potrebujejo za idealno telesno maso 100–120 % PDV beljakovin (9). Zdravljenje z dializo je vzrok dodatnih izgub beljakovin, ki jih moramo upoštevati pri izračunu potreb, beljakovine pa z urinom izgubljajo tudi otroci z nefrotskim sindromom (5). Ti morajo poleg 100 % PDV beljakovin za idealno telesno maso pokriti tudi izgube. Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, potrebujejo dodatno 0,1 g/kg/dan beljakovin, bolniki, ki se zdravijo s peritonealno dializo, pa dodatno 0,2–0,3 g/kg/dan (9).

URAVNAVANJE NATRIJA

Medtem ko pri odraslih s KLB vnos natrija praviloma omejujemo, pa so priporočila za otroke s KLB drugačna, saj imajo številni prirojene malformacije sečil, ki povzročajo

izgubo natrija in zato zahtevajo dodaten vnos. Pri nekaterih otrocih moramo vnos natrija vseeno omejiti (3), po priporočilih KDOQI na manj kot 1500–2400 mg/dan (9). Izhodišče za doseganje tega cilja je dieta z manjšim vnosom soli ali celo povsem brez dodane soli (4).

Načini zmanjšanja vnosa natrija (4):

- omejevanje oziroma izogibanje uporabi soli pri kuhanju;
- izogibanje dosoljevanja;
- uživanje sveže pripravljene hrane in čim manjši vnos industrijsko predelane hrane;
- na etiketah živil razberemo vsebnost natrija (slana hrana po definiciji vsebuje več kot 140–200 mg natrija na porcijo oz. 6 do 9 mmol natrija na porcijo);
- nadomeščanje natrijevega klorida s kalijevim kloridom, a ne pri otrocih s hiperkalemijo;
- uporaba začimb, zelišč, limoninega ali limetnega soka in kisa namesto soli;
- uživanje doma pripravljene hrane in izogibanje hitri hrani;
- izogibanje živil z visoko vsebnostjo natrija (sojina omaka, mesni izdelki (šunka, slanina, klobase, hrenovke), trdi siri, topljeni sir, sirni namaz, vložena zelenjava, kečap, slani krekerji, čips, slani prigrizki in posušene jušne mešanice);
- vnos živil z nizko vsebnostjo natrija (sveže sadje in zelenjava, sveže meso, mehki siri, kozji sir, prigrizki brez dodane soli).

URAVNAVANJE KALIJA

Ker sta pri bolnikih s KLB pogosti tudi hipokalemija ali hiperkalemija, ki povzročata različne sekundarne zaplete, je bistveno, da prehrano prilagodimo tako, da ublaži motnje ravnovesja kalija (3,11). Pri hiperkalemiji smernice KDOQI priporočajo, da vnos kalija omejimo na 40–120 mg/kg/dan za dojenčke in mlajše otroke ter na 30–40 mg/kg/dan za starejše otroke (9). Materino mleko ima naravno nizko vsebnost kalija in je najboljša prehrana za dojenčke s KLB. Če ni na voljo, uporabimo ledvične formule z nizko vsebnostjo kalija. Po potrebi lahko formule pred tem obdelamo z vezalcem kalija (5). Pri nekaterih bolnikih poskrbimo za hkratno uživanje pripravkov za boljši nadzor ravni kalija v serumu (3).

Načini zmanjšanja vnosa kalija (4):

- spodbujanje dojenja, če je le mogoče;
- če materino mleko ni na voljo, uporabimo začetno formulo z nižjo vsebnostjo kalija, pri otrocih lahko tudi ledvične oralne prehranske dodatke za odrasle ledvične bolnike;

- živilo velja za bogato s kalijem, če vsebuje več kot 200 mg kalija na porcijo;
- sadni sokovi vsebujejo več kalija kot druge brezalkoholne pijače;
- lupljenje, rezanje na kocke in predhodno namakanje zelenjave, bogate s kalijem, s čimer zmanjšamo vsebnost kalija, a moramo pred pripravo zelenjave vodo obvezno zavržiti;
- s kuhanjem zelenjave v vodi zmanjšamo vsebnost kalija, medtem ko z drugimi načini (npr. dušenjem, cvrtjem, peko, praženjem) ne;
- izogibanje nadomestkom soli, ki namesto natrija vsebujejo kalij;
- izogibanje živilom z visoko vsebnostjo kalija, vključno z bananami, pomarančami, mangom, papajo, kivijem, melonami, nektarinami, avokadom, paradižnikom, suhim sadjem, krompirjem, oreški in semenih ter čokolado;
- vnos živil z manj kalija, kot so jabolka, grozdje, borovnice, brusnice, češnje, jagode, maline, mandarine, ananas, limone, korenje, kumare, zelena solata, jajčevci, čebula, beli riž itd.

URAVNAVANJE FOSFORJA

Ker pri otrocih s KLB pogosto pride do hiperfosfatemije ali hiperparatiroidizma, moramo omejiti vnos fosforja, da preprečimo pojav srčno-žilnih bolezni in motenj v mineralizaciji kosti (4,12,13). Ker so glavni prehranski vir fosforja beljakovine, moramo poskrbeti za uravnotežen in razumen prehranski pristop, s katerim zagotavljamo zadosten beljakovinski vnos (5).

Pri povišanih vrednostih parathormona (PTH) smernice KDOQI priporočajo, da vnos fosforja omejimo na 100 % PDV glede na starost. Pri povišanih vrednostih PTH in serumskega fosforja vnos fosforja omejimo na 80 % PDV (9). Materino mleko ima naravno nizko vsebnost fosforja in je pri dojenčkih s KLB prednostna prehrana. Če materinega mleka ni na voljo, uporabimo ledvično formulo z nizko vsebnostjo fosforja. Tako materino mleko kot tudi formule lahko dodatno obdelamo z vezalcem fosfatov (5). Bistveno je, da družino poučimo o živilih z večjo vsebnostjo fosforja (beljakovinska živila, kot so mlečni izdelki, mesnine, stročnice) (3). Izogibamo se predelanim živilom, saj imajo fosforni aditivi bistveno boljšo absorpcijo kot naravno prisoten fosfor v živilih. Zdrave izbire z nizko vsebnostjo fosforja za otroke s KLB so sadje in zelenjava ter koruza in riž (5). Za pomoč pri nadzoru ravni fosfata v serumu lahko predpišemo vezalce fosfatov, ki jih moramo zaužiti hkrati s hrano. Pri izbiri vezalca fosfatov upoštevamo vsebnost kalcija v vezalcu, da preprečimo kalcifikacije žil (4).

Načini zmanjšanja vnosa fosforja (4):

- spodbujanje dojenja;
- če materinega mleka ni na voljo, uporabimo začetno formulo z nizko vsebnostjo fosforja ter z njo nadaljujemo tudi po 1. letu starosti, s čimer nekoliko prestavimo uvajanje s fosforjem bogatega kravjega mleka;
- omejevanje vnosa živil z naravno visoko vsebnostjo fosforja (mleko in mlečni izdelki (sir, sladoled, jogurt), mesnine, drobovina, ostrige, sardine, stročnice, oreški in masla iz oreškov, čokolada, čokoladni napitki, kakav, polnozrnatni izdelki ali izdelki iz otrobov (ovseni kosmiči), jajčni rumenjaki);
- izogibanje hrani in pijači z aditivi s fosfati (predelana živila, gazirane pijače, kole in ledeni čaji ali pijače v pločevinkah);
- uživanje riževega napitka (brez dodanih fosfatov) namesto mleka;
- prilagoditev uporabe fosfatnih vezalcev glede na vsebnost fosfatov v obrokih.

URAVNAVANJE KALCIJA

Pri otrocih s KLB je zahtevno tudi obvladovanje vnosa kalcija, saj nezadostna oskrba s kalcijem vodi v pomanjkljivo mineralizacijo kosti, preobremenitev s kalcijem pa poveča tveganje srčno-žilnih bolezni (1). Po trenutnih priporočilih KDOQI naj bi bil skupni vnos kalcija 100–200 % PDV za starost oziroma pri starejših otrocih največ 2500 mg elementarnega kalcija na dan (9). Pri izračunu skupnega vnosa kalcija moramo upoštevati tudi morebitne vezalce fosfatov na osnovi kalcija (4).

Pri dojenčkih je edini vir kalcija materino mleko ali formule za dojenčke, a tudi kasneje mleko in mlečni izdelki predstavljajo kar 44–70 % celotnega vnosa kalcija. Za mlekom in mlečnimi izdelki so najpomembnejši vir kalcija žita. Bolniki s KLB, ki ne dosegajo PDV, potrebujejo dodatek kalcija (7). Absorpcijo kalcija v črevesu lahko povečamo z dodatkom vitamina D, ki ga tem bolnikom pogosto primanjkuje (4,14).

URAVNAVANJE ŽELEZA

Eden najpogostejših zapletov KLB pri otrocih je anemija. Čeprav je največkrat posledica zmanjšane tvorbe eritropoetina, so ti bolniki že sami po sebi nagnjeni k pomanjkanju železa. Zato ravni železa običajno ne uravnavamo s prehrano, ampak moramo poskrbeti za dodatno peroralno ali intravensko dodajanje železa, da preprečimo izčrpavanje zalog in ohranimo ciljne koncentracije hemoglobina (3,7,15).

ZAKLJUČEK

Pri otrocih s KLB je prilagajanje prehrane velik izziv, ki zahteva nenehno ocenjevanje prehranskega stanja in sprotno prilagajanje prehranskega načrta glede na otrokovo starost in napredovanje KLB. Učinkovita prehranska podpora zahteva usklajeno timsko prizadevanje, pri čemer ima ključno vlogo klinični dietetik. Doseganje ravnovesja med energijskimi potrebami ter vnosom beljakovin in mikrohranil je zapleteno zlasti zaradi številnih prehranskih omejitev. Pa vendar lahko z ustreznim svetovanjem učinkovito spodbujamo optimalno rast in razvoj otrok s KLB.

LITERATURA

1. Battelino N, Rus R, Novljan G. Nutritional requirements in children with chronic kidney disease. *Clin Nutr ESPEN*. 2016; 14: 42–57.
2. Guntá SS, Mak RH. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 1949–56.
3. Silverstein DM. Growth and nutrition in pediatric chronic kidney disease. *Front Pediatr*. 2018; 6: 205.
4. Nguyen L, Levitt R, Mak RH. Practical nutrition management of children with chronic kidney disease. *Clinical Medicine Insights: Urology*. 2016; 9: 1–6.
5. Akchurin OM. Chronic kidney disease and dietary measures to improve outcomes. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66: 247–67.
6. Iorember FM. Malnutrition in chronic kidney disease. *Front Pediatr*. 2018; 6: 161.
7. Azzouz JZ, Safdar OY, Awaleh FI, Khoja AA, Alattas AA, Jawhari AA. Nutritional assessment and management in pediatric chronic kidney disease. *J Nutr Metab*. 2021; 2021: 8283471.
8. Hayes W, Pagliarlonga F. Assessment and management of fluid overload in children on dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 233–42.
9. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53: 1–124.
10. Mak RH, Cheung WW, Zhan JY, Shen Q, Foster BJ. Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 173–81.
11. Desloovere A, Renken-Terhaerd J, Tuokkula J, Shaw V, Greenbaum LA, Haffner D, et al. The dietary management of potassium in children with CKD stages 2–5 and on dialysis – clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 1331–46.
12. Amiri FS. Contemporary management of phosphorus retention in chronic kidney disease: a review. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19: 985–99.
13. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol*. 2013; 33: 169–79.
14. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakaloglu S, Fischer DC, Bishop N, et al. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease stages 2–5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 1098–113.
15. Łukaszyk E, Łukaszyk M, Koc-Żórawska E, Tobolczyk J, Bodzenta-Łukaszyk A, Małyżko J. Iron status and inflammation in early stages of chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40: 366–73.

Avtor za dopisovanje:

Mojca Podgoršek, dipl. m. s., spec. klin. dietetike
Univerzitetni klinični center Maribor
Oddelek za prehrano in dietetiko
Ljubljanska cesta 5, 2000 Maribor
e-mail: mojca.podgorsek@outlook.com

PSIHOSOCIALNI VIDIKI IN IZZIVI ŽIVLJENJA OTROK S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

PSYCHOSOCIAL ASPECTS AND LIFE CHALLENGES FACING CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Jernej Vidmar

Enota za otroško in mladostniško psihiatrijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen pomembno vpliva na otrokov telesni, nevrolški in psihološki razvoj. Otrok se lahko srečuje s težavami na kognitivnem, učnem, čustvenem, vedenjskem in socialnem področju, kakovost njegovega življenja pa je pomembno slabša. V prispevku predstavljamo nekatere dejavnike in značilnosti razvojnih obdobj, ki vplivajo na kakovost sodelovanja otrok in mladostnikov pri zdravljenju. Obravnava otrok s kronično ledvično boleznijo zahteva celosten in timski pristop, zlasti v obdobju prehoda v odraslost. Ker kronična bolezen pri otroku vpliva na delovanje celotne družine, nakazujemo nekatere značilnosti, težave in potrebe staršev pri soočanju in prilagajanju na kronično bolezen. Predstavljamo tudi oblike psihološke pomoči, ki so bolniku in njegovi družini v pomoč pri soočanju s težavami in izzivi, ki jih prinaša življenje s kronično boleznijo.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, otroci in mladostniki, kognitivno funkcioniranje, psihosocialni dejavniki.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) can significantly influence the physical, neurological and psychological development of a child. Difficulties can occur in the cognitive, educational, emotional, behavioural and social areas. The quality of life in children with CKD is, in most instances, significantly lower than their peers without chronic illness. Some factors and developmental features that influence their cooperation during treatment are presented. The approach to treatment should be holistic and multidisciplinary, especially in the period of transition to adulthood. A child's chronic illness significantly impacts the whole family. Characteristics, problems and needs of parents in the process of coping and adjustment are shown. Some forms of psychological interventions that can help children and their families to cope with difficulties and challenges associated with chronic illness are presented.

Key words: chronic kidney disease, children and adolescents, cognitive functioning, psychosocial factors.

UVOD

Izsledki raziskav v zadnjih 30 letih so pomembno utrdili spoznanje o povezanosti oz. vplivu kronične ledvične bolezni (KLB) na nevrokognitivne disfunkcije pri otrocih in mladostnikih ter tudi ranljivost za razvoj psihičnih težav in motenj. Težave in motnje na psihosocialnem področju se pojavljajo pri skoraj vseh kroničnih telesnih boleznih otrok (1), posebnost KLB pa je interakcija med telesnimi in psihološkimi vidiki bolezni v kontekstu razvoja možganov, ki poteka v patološkem biokemijskem okolju.

Otroci in mladostniki s KLB imajo različne težave in motnje na psihosocialnem področju, med katerimi izstopajo depresivni simptomi, anksioznost, socialna osamitev, odsotnost in izogibanje šoli, vedenjske težave, obsesivno-kompulzivna motnja, kognitivni primanjkljaji in težave na učnem področju. Opisano se pogosto prepleta

tudi s slabšima telesno rastjo in razvojem, kar pogosto pomembno vpliva na samopodobo, vrednotenje samega sebe in razvoj identitete.

Postopki zdravljenja in potrebnih sprememb v življenju so marsikdaj kompleksni in zahtevni ter jih pogosto spremlja precej telesnega neugodja in neprijetnih neželenih učinkov. Zlasti v razvojnem obdobju adolescence in prehoda v odraslost moramo pozornost posvetiti doseganju in vzdrževanju čim boljšega sodelovanja pri zdravljenju.

Kronična bolezen otroka pomembno vpliva na starše oziroma na skrbnike in na celotno družino. Starši poročajo o večjem doživljanju stresa, izčrpanosti, slabši kakovosti življenja, tudi o razvoju različnih duševnih motenj. Prisotnost intenzivnih psihosocialnih težav staršev lahko povratno vpliva na psihične težave pri otrocih s KLB in jih včasih celo poglablja (2).

VPLIV KLB NA KOGNITIVNO FUNKCIONIRANJE OTROK

V zadnjih 15 letih so opravili večje število raziskav, v katerih so podrobno raziskovali povezave med KLB in kognitivnim funkcioniranjem pri otrocih skozi različna razvojna obdobja in spekter težavnosti bolezni. Za razliko od nekaterih starejših raziskav (3), ki so – zlasti pri otrocih na dializnem zdravljenju – v večjem številu kazale na težje, splošne razvojne zaostanke oziroma splošno nižjo učinkovitost intelektualnih sposobnosti pri 20–25 % otrok s KLB, pa v novejših raziskavah odkrivajo, da gre za manj izrazite splošne primanjkljaje oz. razvojne zaostanke. Chen s sod. v kompleksnem pregledu in metaanalizi raziskav kognitivnega funkcioniranja otrok s KLB zaključuje, da imajo ti otroci v večini povprečne do nizko povprečne splošne intelektualne sposobnosti. Otroci z blažjo KLB do zmerno KLB imajo splošne intelektualne sposobnosti večinoma še na povprečni ravni (9,4 točke na IQ lestvici nižje od vrstnikov brez KLB), rezultati otrok in mladostnikov, ki so na dializi, pa so v povprečju pomembno nižji (16,2 točke nižje na IQ lestvici). Otroci in mladostniki po presaditvi se v povprečju ponovno nekoliko približajo vrstnikom brez KLB (11,2 točke nižje na IQ lestvici). Ob tem se nakazuje tudi specifičen vzorec primanjkljajev na področjih pozornosti, spomina in izvršilnih funkcij. Na področju pozornosti se pri otrocih s KLB kažejo težave z vzdrževanjem pozornosti in informacij ter s preusmerjanjem pozornosti z enega dražljaja na drugega. Otroci s KLB imajo pomembno slabši rezultat na področju vizualnega in verbalnega spomina. Na področju izvršilnih funkcij se kažejo primanjkljaji v sprožanju akcije/naloge, načrtovanju/organizaciji ter metakognitivnih spretnostih, ni pa pomembnih odstopanj na področju vedenjske regulacije in inhibicije. Ostala področja kognitivnega funkcioniranja (jezik, vidno-prostorske funkcije itd.) so v raziskavah manj raziskana oz. rezultati niso enotni. Avtorji v zaključku opozorijo, da je pri pomembnem delu otrok s KLB prisotna kombinacija nizko povprečnih splošnih intelektualnih sposobnosti in primanjkljajev na posameznih področjih kognitivnih funkcij, kar v splošnem pomeni večje tveganje manjše šolske/učne uspešnosti, slabšo kakovost življenja in razvoj čustvenih težav. V prihodnosti pa je KLB povezana s povečanim tveganjem za težave na poklicnem področju in težjim vzpostavljanjem finančne neodvisnosti s prehodom v odraslost. Rezultati kažejo, da so otroci z napredujočo KLB, daljšim trajanjem bolezni, zgodnejšim pojavom bolezni in povišanim krvnim tlakom najbolj tvegana skupina za razvoj nevrokognitivnih primanjkljajev in slabšo šolsko uspešnost (4).

Analiza funkcioniranja predšolskih otrok z blažjo do zmerno KLB kaže na splošno relativno neoškodovano funkcioniranje na nevrokognitivnem področju, hkrati pa

avtorji opozarjajo, da sta potrebni sprotne spremljanje in hitro prepoznavanje morebitnega pojava težav oz. primanjkljajev v nadaljnjih razvojnih obdobjih (5).

Rezultati raziskave Harshmanove s sod. potrjujejo, da pri tretjini šolskih otrok in mladostnikov z blažjo do zmerno KLB opažajo težave oz. manjšo uspešnost na šolskem področju z največ težavami na področju matematike. Skrbnikom in učiteljem svetujejo, da so pozorni na morebiten pojav učnih težav, da lahko otrokom hitro ponudijo potrebno pomoč in prilagoditve ter omogočijo čim boljši izid izobraževanja (6,7).

Opravili so tudi več slikovnih raziskav o možganski strukturi in njihovi funkciji pri otrocih s KLB. Moodabail s sod. v pregledu zaključuje, da v večini raziskav nakazujejo na prisotnost cerebralne atrofije in lezij v globoki beli možganovini (8). Liu in sod. pa so odkrili, da so nekatere težave oz. primanjkljaji na kognitivnem področju pri otrocih s KLB lahko povezani s spremembami v krvnem pretoku v možganih (9).

VPLIV KLB NA PSIHOSOCIALNO FUNKCIONIRANJE OTROK

V več raziskavah ugotavljajo, da so otroci s KLB bolj ranljivi za razvoj vedenjskih in čustvenih težav. Posebej izpostavljena je skupina otrok in mladostnikov, ki so na dializnem zdravljenju, saj skoraj polovica izraža pomembne težave s prilagoditvijo in z depresivnostjo. Otroci in mladostniki na nadomestnem zdravljenju z dializo poročajo tudi o višji ravni anksioznosti, ki je pogosto povezana z negotovostjo glede prihodnosti, prihodnjim zdravljenjem in morebitno presaditvijo ledvice. Poročajo tudi o bolj intenzivnem doživljanju stresa, povezanega s potekom zdravljenja (omejitve na področju prehranjevanja in uživanja tekočin, možnost okužb itd.). Pomemben vir skrbi je lahko tudi strah pred zavrnitvijo presadka oz. strah pred začetkom dialize. Zavrnitev oz. strah pred zavrnitvijo presadka povzroča emocionalni stres in občutke izgube (želene oblike zdravljenja, objekta navezave, dela sebe, kontrole, varnosti). Negotovosti in izgube lahko vodijo do hudih občutkov nemoči in depresije (10).

Vir stiske so lahko tudi občutki do darovanega organa. Nekateri se sprašujejo, kako bo vplival na njih in morda spremenil njihovo osebnost. Lahko sproži občutke krivde oz. da ga niso vredni, da niso vredni žrtvovanja drugih. Lahko razvijejo (pre)močne občutke odgovornosti in lastnega žrtvovanja.

Mlajši otroci imajo lahko strahove oz. fobije pred injekcijami in težave s požiranjem tablet ter okusom in teksturo zdravil. Mladostniki so ranljivi na področju doživljanja

sprememb telesne podobe, ki lahko spremljajo zdravljenje. Omejena rast in edemi so pomemben vir stresa in stiske ter so povezani s slabšo samopodobo, depresivnostjo, anksioznostjo in okrnjeno kakovostjo življenja.

Raziskave kažejo na večjo razširjenost depresivne motnje pri otrocih in mladostnikih s KLB, saj merila depresivne motnje izpolnjuje kar 10–30 % bolnikov, predvsem bolniki s težjim potekom bolezni, dalj časa trajajočo boleznijo in bolniki v obdobju adolescence. V nekaterih novejših raziskavah odkrivajo, da razširjenost klinične depresije ne odstopa pomembno od klinične depresije pri splošni populaciji, so pa v veliko večji meri prisotni subklinični depresivni simptomi. Kar 43,5 % mladostnikov s KLB je poročalo o posameznih depresivnih potezah, občutkih krivde, jeze, nizkega doživljanja lastne vrednosti in občutkih izgube. Dejavniki tveganja za intenziviranje depresivnosti je nedavna hospitalizacija, varovalna dejavnika pa sta družinsko okolje in izobrazba matere. Še vedno prisotna stigmatizacija psihičnih težav in usmerjenost staršev na primarne zdravstvene težave/bolezen pomembno vplivata na pripravljenost za iskanje pomoči pri psihičnih težavah. V eni od raziskav ugotavljajo, da se manj kot polovica staršev o otrokovi depresivnosti posvetuje z nefrologom (11).

Raziskave o prisotnosti anksioznih motenj pri otrocih in mladostnikih s KLB dajejo mešane rezultate, saj v nekaterih ugotavljajo, da je splošna stopnja anksioznosti enaka kot v splošni populaciji, druge pa kažejo na višjo stopnjo separacijske anksioznosti in subklinične izraze anksioznosti, povezane predvsem z negotovostjo v zvezi z boleznijo, in skrbi glede sedanjega in prihodnjega zdravstvenega stanja. Pomembno je sproti spremljanje skrbi, strahov in anksioznosti, saj so v pomembni meri povezani z otrokovim sodelovanjem pri zdravljenju, obvladovanjem simptomov oz. potekom zdravljenja ter slabšo, z zdravjem povezano kakovostjo življenja.

V večjem številu se lahko pojavljajo tudi težave na vedenjskem področju in motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD). Težave v smislu ADHD naj bi opažali pri 16–27 % otrok na nadomestnem zdravljenju z dializo (12).

Stopnja prilagoditvenih in psihičnih težav je povezana s starostjo oz. razvojnimi fazami, stopnjo funkcionalne oviranosti oz. zmanjšanih zmožnosti zaradi bolezni ter splošnega funkcioniranja družine. Več psihičnih težav imajo otroci iz družin z nižjim socialno-ekonomskim standardom, iz večjih družin in iz družin z omejeno podporo (13).

Izsledki nekaterih novejših raziskav kažejo, da je v skupini otrok z blažjo do zmerno KLB težav na čustveno-vedenjskem področju manj in da glede pojavnosti psihičnih motenj ne odstopajo pomembno od otrok brez KLB.

DRUGI PSIHOSOCIALNI DEJAVNIKI

Na funkcioniranje otrok s kronično boleznijo vplivajo različni dejavniki: narava in resnost bolezni, starost ob pojavu bolezni, trenutna starost, temperament otroka, strategije obvladovanja stresa, socialna mreža oz. interakcije z vrstniki, starši in šola. Če je bolezen prisotna od rojstva oz. od zgodnjih obdobj otroštva, se lahko v obdobje adolescence in odraslost prenašajo vplivi kronične bolezni na normalni razvoj. V obdobju dojenčka lahko kronična bolezen zmanjša otrokovo zanimanje za okolje, manjša pa je tudi stimulacija iz okolja, kar lahko povzroči zaostajanje v psihičnem razvoju. Dolgotrajne hospitalizacije, pri katerih je otrok dalj časa ločen od staršev, oz. stalna prisotnost, skrb in nega staršev lahko vplivajo na razvoj navezanosti ter na razvoj občutkov strahu in nezaupanja. Omejeni so lahko v socialnih situacijah in spretnostih ter razvijejo omejen socialni sistem (družina in zdravstveni delavci) brez vključevanja vrstnikov in prijateljev. Ovirani so lahko procesi separacije in individualizacije. Starši so lahko zaradi otrokove kronične bolezni pretirano zaščitniški in težje postavljajo zahteve in meje. Ne podpirajo otrokovih avtonomnosti in neodvisnosti. Stopnjujejo se doživljanje različnih strahov (povezanih z boleznijo in s postopki zdravljenja, pred ločitvijo od staršev, pred izgubo kontrole, bolečino ipd.) ter težnje po umiku, regresu. Prisotnost kronične bolezni lahko pomembno vpliva na posameznikovo soočanje z razvojnimi nalogami v adolescenci (identiteta, samopodoba, samostojnost, meje, odnos z vrstniki, intimna prijateljstva, prihodnost ipd.) (14).

Ugotavljajo, da imajo mladostniki s KLB ožjo socialno mrežo, manj prijateljev, več težav v navezovanju prijateljstev z nasprotnim spolom, večje nezadovoljstvo z izgledom in nižje samospoštovanje. Nekateri opisujejo občutke stigmatiziranosti zaradi norčevanja in zavračanja s strani vrstnikov.

Adolescenti s KLB zaradi telesnih sprememb, povezanih z boleznijo (edemi, manjša postava), poročajo o občutkih "drugačnosti", odstopanju od vrstnikov, nizki telesni podobi in splošni samopodobi ter nižjem doživljanju svoje vrednosti, kar pogojuje težave na področju socialnega funkcioniranja. Pomemben je lahko vpliv na razvoj identitete. Mladostniki z na novo odkrito KLB ali poslabšanjem ledvične funkcije morajo spremeniti percepcijo samega sebe in se prilagoditi novim omejitvam v funkcioniranju. Na razvoj identitete lahko vpliva tudi negotovost v zvezi s potekom bolezni, prihodnostjo in občutki ne-varnosti.

MOTNJE SPANJA

Motnje spanja so pri otrocih s KLB trenutno nekoliko slabše raziskane, a v nekaterih raziskavah ugotavljajo, da kar 25–58 % otrok s KLB poroča o njihovi prisotnosti. V večjem številu se pojavljajo pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju z dializo, vendar tudi do 37 % bolnikov, ki niso dializno odvisni oz. bolnikov po presaditvi poroča o pomembnih motnjah spanja. Najpogostejše navajajo sindrom nemirnih nog, dnevno somnolenco ter motnje pri uspanju in nočnem spancu (15). Glede na pomembno vlogo spanja na otrokov razvoj ter vpliv pomanjkanja spanja na razpoloženje, pozornost, vedenje, učno učinkovitost in kakovost življenja moramo poskrbeti za redno spremljanje, ocenjevanje in pomoč pri pojavu motenj spanja. V prvi vrsti se poslužujemo nefarmakoloških intervencij (edukacija, higiena spanja, vedenjske spremembe, kognitivno-vedenjske intervence itd.).

SODELOVANJE MED ZDRAVLJENJEM

Zdravljenje otrok s KLB se je skozi čas zelo razvilo in izboljšalo ter ob doslednem sodelovanju med zdravljenjem omogoča pomembno daljšo življenjsko dobo in boljšo kakovost življenja. Zdravljenje je prilagojeno posameznikovim potrebam, skupno pa je uživanje večjega števila zdravil, pogosto večkrat na dan, ter običajno tudi spremembe in omejitve v prehranjevanju in uživanju tekočin. So in sod. ugotavljajo, da bolniki na njihovi kliniki v povprečju dnevno zaužijejo 5,7 različnih zdravil, otroci na nadomestnem zdravljenju z dializo in po presaditvi pa celo več. S slabšanjem ledvične funkcije postopki zdravljenja pogosto postanejo še bolj kompleksni, zdravilom in predpisanimu načinu prehranjevanja in uživanja tekočin pa se lahko pridružijo redno spremljanje krvnega tlaka, samo-kateterizacija, injekcije ravnega hormona, dializa itd. Ob tem se predpisani način zdravljenja še spreminja, sproti prilagaja bolnikovim potrebam, spreminjajo se odmerjanje zdravil in priporočila glede predpisane hrane. Otroci in njihove družine se morajo udeleževati rednih kontrolnih pregledov, opravljati laboratorijske preiskave ter vzdrževati tesno zvezo z zdravniško in sestrsko ekipo. Izsledki raziskav kažejo, da je pomanjkljivo, nedosledno sledenje predpisanimu režimu zdravljenja velik problem v skupini otrok s KLB. Pomanjkljivo sodelovanje je prisotno pri 30–70 % otrok s KLB. Slabše sodelovanje med zdravljenjem je povezano s starostjo (adolescenti sodelujejo slabše), kompleksnostjo predpisane načina zdravljenja in življenja, intenzivnostjo neželenih učinkov zdravil (zlasti, če vplivajo na izgled). Slabše je sodelovanje pri otrocih in mladostnikih z vedenjskimi in čustvenimi

težavami/motnjami, težavami v šoli, stresnimi dogodki, močnejšimi mehanizmi zanikanja in pesimizmom. Raziskave v širši populaciji posameznikov s kroničnimi boleznimi kažejo, da je pri bolnikih z depresijo verjetnost nesodelovanja trikrat večja kot pri bolnikih brez depresije. Show s sod. so do podobnih spoznanj prišli v raziskavi na vzorcu pediatričnih bolnikov po presaditvi ledvice. Ugotovili so, da je imelo 30 % bolnikov iz skupine »zelo nesodelujoči pri zdravljenju« diagnozo depresija oz. več kot polovica depresivne simptome. Drugi psihološki dejavniki tveganja za nesodelovanje v skupini otrok po presaditvi so bili izrazita jeza, anksioznost, posttravmatski stres, zloraba drog, slabši kognitivni razvoj in težave na področju izvršilnih funkcij. Slabše je sodelovanje v družinah z nižjim socialno-ekonomskim standardom, nižjo izobrazbo staršev, ločenih družinah oz. ob odsotnih starših, v družinah z višjim starševskim stresom in slabšimi mehanizmi spoprijemanja, negativno komunikacijo starš-otrok, večjo depresivnostjo ali anksioznostjo pri starših in pomanjkanjem spremljanja oz. nadziranja z zdravljenjem povezanih aktivnosti (16).

Dobro sodelovanje med zdravljenjem pomembno varuje oz. vpliva na napredovanje bolezni in minimizira simptome. Boljše sodelovanje ugotavljajo pri otrocih z boljšo samopodobo, boljšim socialnim funkcioniranjem, notranjim lokusom kontrole, boljšo specifično prilagoditvijo na bolezen, večjim občutkom avtonomije in samostojnosti, večjima optimizmom in upanjem, večjo samoučinkovitostjo in boljšimi spretnostmi reševanja problemov.

KAKOVOST ŽIVLJENJA OTROK S KLB

Raziskave kažejo, da otroci s KLB poročajo o slabši kakovosti življenja, tako v primerjavi z drugimi kroničnimi bolniki (sladkorna bolezen, astma idr.) kot seveda s kontrolno skupino otrok brez kroničnih bolezni. Posebej nizka je ocena otrok na nadomestnem zdravljenju z dializo, višja pa pri skupini otrok po presaditvi ledvice. Po pričakovanjih se kaže tudi trend slabše kakovosti življenja s slabšanjem delovanja ledvic.

Nizka ocena kakovosti življenja se povezuje s telesnim/fiziološkim neugodjem, povezanim z odpovedovanjem ledvic, neželenimi učinki zdravil oz. postopkov zdravljenja, omejenostjo v različnih dejavnostih, invazivnimi postopki zdravljenja, pogostim obiskovanjem bolnišnic in odsotnosti od pouka, s KLB povezanimi kognitivnimi in psihosocialnimi težavami ter nujnimi spremembami v prehranjevanju. Gerson in sod. so odkrili, da tudi v skupini otrok z blago do zmerno KLB starši in otroci oz. mladostniki sami poročajo o slabši kakovosti življenja na telesnem, šolskem, socialnem

in emocionalnem področju. Zanimivo, da so bile nekoliko višje ocene kakovosti življenja na telesnem, čustvenem in socialnem področju povezane z daljšim trajanjem bolezni in večjo starostjo otrok, kar je morda povezano z dejstvom, da so imeli otroci in starši več časa za prilagajanje in sprejemanje kronične bolezni. Pokazalo se je, da je starost pomembno povezana z nižjo oceno kakovosti življenja na šolskem področju, nizka rast pa s slabšim telesnim funkcioniranjem oz. zadovoljstvom (17). Na splošno pa longitudinalne analize kažejo trend k relativni stabilnosti ocene/doživljanja kakovosti življenja skozi čas. Tudi zato moramo v celostno obravnavo otrok s KLB vključiti redno spremljanje in oceno kakovosti življenja, saj se tako lahko bolje odzivamo na potrebe posameznika, prepoznavamo ovire in omejenosti ter skupaj oblikujemo načrt zdravljenja in intervencij, ki omogočajo čim boljšo kakovost življenja in fizično/psihično blagostanje.

PREHOD V ODRASLOST

Adolescenti in mladi odrasli s KLB morajo hkrati izpeljati razvojne naloge prehoda v odraslost in usmerjati prehod znotraj zdravstvenih služb. Obdobje med 18. in 25. letom je še pomembno zaznamovano z razvojem socialne zrelosti, emocionalne regulacije in inhibicije tendence k iskanju dražljajev. Razvojna stopnja prehoda v odraslost je v marsičem ranljivo obdobje s povečano uporabo psihoaktivnih snovi, psihičnih težav in motenj, samomorilnosti, nasilja v domačem okolju ter tveganih vedenj. Raziskave kažejo, da je obdobje prehoda v odraslost posebej krhek čas za adolescente in mlade odrasle s KLB. Izrazijo se višja stopnja nesodelovanja med zdravljenjem, višja stopnja zavrnitve presadka ter slabša kakovost življenja. Obdobje prehoda postavlja mnoge izzive: spremembe v samostojnosti med izvajanjem zdravljenja, pomanjkanje jasnosti glede vprašanja, kdaj in kako prenesti odgovornosti, pomanjkljiva skladnost v pričakovanjih in ciljih mladostnika/mladega odraslega in staršev, sprememba percepcije vloge zdravstvenega sistema. Mladi in družine pogosto poročajo o pomanjkanju informacij v zvezi z delovanjem odrasle internistične obravnave oz. zdravstvenega sistema ter so negotovi in anksiozni. Skrbi jih, ali bodo zmogli obvladovati odgovornosti, ki jih prenaša prehod v odraslo oskrbo. Družine in mladostniki/mladi odrasli imajo raje postopen prehod, ki vključuje sodelovanje med bolnikom, starši, internistom ter pediatrom (18). Načrt prehoda v odraslo oskrbo vključuje posameznikovo oceno pripravljenosti na prehod, oceno stopnje razvoja oz. zrelosti, kognitivne sposobnosti, motivacijo za vodenje zdravljenja in sledenje priporočilom ter podporni sistem, na drugi

strani pa tudi pripravljenost skrbnikov na prehod in na spremembe v njihovi vlogi. Načrtovanje prehoda zahteva multidisciplinarni pristop, pri katerem se zdravnikom po potrebi pridružujejo dietetiki, medicinske sestre, psihologi, socialni delavci in drugi strokovnjaki, ki lahko prispevajo oz. nudijo podporo bolniku in njegovi družini pri uspešnem prehodu v odraslo oskrbo.

DRUŽINSKO ŽIVLJENJE OTROK S KLB

Številni strokovnjaki, ki delajo z otroki s kronično boleznijo, uporabljajo izraz "celotna družina je bolnik" in pri tem opozarjajo na pomen, ki ga imajo skrbniki in družinska podpora pri vzdrževanju blagostanja otroka, kot tudi na vpliv, ki ga ima bolezen otroka na delovanje drugih družinskih članov. Pojav kronične bolezni pri otroku pomembno poveča doživljanje stresa skrbnika, napredki na področju zdravljenja KLB in terapevtski postopki, ki se izvajajo v domačem okolju, pa od staršev zahtevajo, da prevzemajo dodatno vlogo "zdravstvenega sodelavca" s številnimi nalogami, odgovornostmi in obveznostmi. Starši otrok s KLB poročajo višjih ravneh stresa, anksioznosti, skrbi, negotovosti, izgorelosti in depresivnosti ter slabši kakovosti življenja. Poročajo, da prisotnost otrokove bolezni vpliva na njihovo zmožnost ohranjanja podpirne socialne mreže, skrbi zase in vpliva na dohodek družine. Poročajo o vplivu na družinsko dinamiko, odnose med otrokom in starši ter sorojenci ter na zakonski odnos. Opisane težave lahko neugodno vplivajo na otrokovo psihično funkcioniranje, slabšo prilagoditev in neustrezno skrb za zdravljenje. Dobra prilagoditev družine, kohezivnost, izraznost in nizko konfliktno funkcioniranje so varovalni dejavniki pred čustvenimi in vedenjskimi težavami otrok s KLB. Pomembni so vpliv stabilnosti družine in partnerskega odnosa ter podpora v širši družini, ustanovah in okolici. Življenje se spremeni tudi za sorojence. V zgodnjem poteku bolezni ti pogosto občutijo, da jih starši zanemarjajo in se počutijo prikrajšani. Lahko so tudi sami bolj obremenjeni z družinskimi obveznostmi ter s pomočjo pri negi in skrbi za sorojenca. Lahko doživljajo žalost, tesnobo, ljubosumje in jezo ter hkrati občutke krivde. Tudi pri sorojencih otrok s kroničnimi boleznimi in prizadetostjo se lahko v večjem številu razvijejo vedenjske in čustvene težave ter težave v šolskem funkcioniranju.

V kvalitativni raziskavi o potrebah staršev otrok s KLB odkrivajo prisotnost:

- potreb po informacijah (glede otrokove KLB, zdravljenja, potrebnih sprememb v življenju, možnosti pomoči pri pojavu učnih ali psihosocialnih težav, usklajevanju poklicnega, družinskega in zasebnega življenja ipd.);

- potreba po emocionalni podpori;
- potreba po praktični podpori (pri izvajanju nege, prevozi, možnostih finančne pomoči itd.).

Podporniki dobre prilagoditve družine so:

- socialna podpora (podpora širše družine, pomoč osebja/strokovnjakov, ki obravnavajo otroka, pomoč s strani šolskega sistema, prijateljev, sodelavcev);
- zmoglosti družine (finančne zmoglosti, otrokov uspeh v šoli, dober odnos med staršema, opremljenost za soočanje s težavami, podobne izkušnje staršev v preteklosti itd.);
- duhovna podpora.

Ovire na poti dobre prilagoditve družine pa so:

- ovire v družini (pomanjkanje informacij in pomanjkljivo razumevanje bolezni, zaskrbljenost/anksioznost staršev glede bolezni, postopkov zdravljenja in negotove prihodnosti, finančne skrbi, omejenosti v dnevnih aktivnostih, druženjih, rekreaciji, izoliranost od okolice, psihosocialne težave otrok ipd.);
- psihični stres s strani okolice (pomilovanje, obtoževanje oz. pripisovanje krivde, negativne reakcije vrstnikov ipd.);
- kronična narava bolezni (pojavljanje poslabšanj, pogoste obravnave/kontrole/hospitalizacije, potreba po stalni negi, invazivni postopki diagnosticiranja in zdravljenja ipd.) (19).

PSIHOLOŠKA POMOČ OTROKU S KRONIČNO BOLEZNIJO IN NJEGOVI DRUŽINI

Psihološka pomoč pri kronično bolnih otrocih je usmerjena v procese razumevanja in sprejemanja bolezni, soočanja s težavami, v učinkovito obvladovanje bolezni, bolečin in omejitev, v izboljševanje družinskega in socialnega funkcioniranja, obvladovanje zmanjšanih zmoglosti ter motenj na učnem/šolskem področju oz. v skrb za otrokovo in družinsko blagostanje ter čim boljšo kakovost življenja. Psihološka pomoč je usmerjena tudi v zagotavljanje ustreznega sodelovanja med zdravljenjem in podporo pri vzpostavljanju ter vzdrževanju potrebnih sprememb v vedenju in z zdravjem povezanih navad (20,21).

Psihološke ukrepe pri otrocih s kroničnimi boleznimi in njihovih družinah lahko razdelimo v štiri skupine (22):

Pomoč pri vzpostavljanju pomena bolezni

Otrokom – starosti primerno, ko to zmorejo – ter staršem pomagamo pri izražanju občutkov, povezanih z boleznijo, opozorimo na prepoznane spremembe na telesnem, psihičnem in socialnem področju, nudimo pomoč pri obvladovanju intenzivnih bolečih občutkov. Naše intervencije prilagajamo procesu žalovanja. V fazi zanikanja z občutkom podamo pošteno oceno situacije in naznamimo potrebne ukrepe in skrb. V fazi jeze zagotavljamo odprto in sprejemajoče ozračje, v katerem lahko starši "dajo duška" jezi in bolečini. V fazi pogajanja izpostavimo otrokove pozitivne lastnosti, spodbujamo udeležnost in ostajamo optimistični (a brez praznih obljub). Starše spodbujamo k uravnoveženju njihovih življenj z osebnimi interesi, željami, cilji. V fazi žalosti/depresije je pomembno, da znamo razlikovati med klinično depresijo ter blažjimi, situacijskimi in časovno omejenimi nihanji v razpoloženju ter disfornostjo. Normaliziramo občutke. V fazi sprejetja spodbujamo pozitivne vidike odnosa otrok-starš.

Psihoedukacija/edukacijsko svetovanje

V začetni fazi je potreba po informacijah bolj močna kot potreba po podpori. Bolnikom in staršem nudimo izčrpane informacije glede diagnoze, zdravstvenega stanja, poteka bolezni, posledic in oblik zdravljenja ter pomoči, kar zmanjšuje zmedenost, anksioznost in stres ter podpira proces sprejemanja in prilagajanja na bolezen. Prepoznati skušamo napačna prepričanja v zvezi z boleznijo in zdravljenjem. Poučimo jih o možnih oblikah in virih pomoči, podpore, o programih in službah, ki so jim na voljo, o pravicah in zakonih, o podpornih skupinah in društvih. Staršem pomagamo doživeti občutek kontrole nad dogodki v njihovem lastnem življenju in življenju otrok.

Skupinske intervencije

Običajno vključujejo izobraževalne skupine, psihoterapevtske skupine, skupine za trening specifičnih veščin in podporne skupine. Skupine so namenjene razvijanju bolj poglobljenega, lastnega, izkustvenega vpogleda v bolezen in boljše sprejemanje bolezni ter omogočajo prepoznavanje in izražanje čustev, ki spremljajo njihovo življenje z boleznijo, prepoznavanje potreb in želja ter doseganje želenih sprememb v vedenju. Skupine so pomemben vir socialne podpore za otroke, mladostnike in starše, so prostor, kjer si lahko oseba potrdi, da je ljubljena in zaščitena (s strani drugih), da je vredna in cenjena ter da je član širše mreže komunikacij in vzajemnih obveznosti. Socialna podpora poteka na treh ravneh: emocionalna podpora (osnovne potrebe), podpora samopotrjevanja

(priznanje vrednosti) in podpora pripadnosti (smisel, življenjske usmeritve). Pri otrocih s kroničnimi boleznimi, ki so bili vključeni v podporno skupino, so se po zaključku 8-tedenskega programa pokazale spremembe, kot so večja samozavest, manjša tesnoba in izboljšano zaznavanje podpore s strani družinskih članov. Nastale so tudi skupine za starše in sorojence.

Trening veščin

Gre za najrazličnejše oblike učenja veščin, ki lahko otrokom in njihovim družinam pomagajo pri soočanju in obvladovanju različnih stresnih situacij oz. so usmerjene v premagovanje z boleznijo povezanih zmanjšanih zmožnosti in sprememb (npr. trening socialnih veščin, trening reševanja problemov, trening komunikacije in asertivnosti, trening šolskih veščin, soočanje s stigmatizacijo itd.) Pogosto izvajamo treninge sprostitev tehnik – avtogeni trening, čuječnost, mišična relaksacija – ki so lahko v veliko pomoč pri obvladovanju stresa in tesnobe ter strahov ob medicinskih postopkih in obvladovanju bolečine.

ZAKLJUČEK

Življenje s KLB v otroštvu in mladostništvu je ne glede na težavnost in vrsto zdravljenja povezano s številnimi psihosocialnimi stresorji za bolnika in za njegovo družino. V pomembnem številu se pojavljajo primanjkljaji na področju kognitivnega funkcioniranja in težave na področju učenja ter tudi psihične težave in motnje. S periodičnim spremljanjem in presejanjem lahko težave in motnje zgodaj prepoznamo in se nanje ustrezno odzovemo. Obravnava otrok s kronično boleznijo poteka multidisciplinarno ter se prilagaja različnim psihološkim potrebam otrok in staršev v različnih razvojnih obdobjih in različnih fazah težavnosti bolezni. Cilj je zagotavljanje čim boljše kakovosti življenja in psihičnega blagostanja otrok in njihovih staršev, vzpostavljanje dobrega sodelovanja pri zdravljenju ter čim bolj učinkovita priprava na prehod otroka v odraslost.

LITERATURA

1. Hysing M, Elgen I, Gillberg C, Lie SA, Lundervold AJ. Chronic physical illness and mental health in children. Results from a large-scale population study. *J Clin Child Psychol Psych*. 2007; 48: 785–92.
2. Tong A, Lowe A, Sainsbury P, Craig JC. Experiences of parents who have children with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. *Pediatrics*. 2008; 121: 349–60.
3. Ledermann SE, Scanes ME, Fernando ON, Duffy PG, Madden SJ, Trompeter RS. Long-term outcome of peritoneal dialysis in infants. *J Pediatr*. 2000; 136: 24–9.
4. Chen K, Didsbury M, van Zwieten A, Howell M, Kim S, Tong A, et al. Neurocognitive and educational outcomes in children and adolescents with CKD. A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 387–97.
5. Hooper SR, Gerson AC, Johnson RJ, Mendley SR, Shinnar S, Lande MB, et al. Neurocognitive, social-behavioral, and adaptive functioning in preschool children with mild to moderate kidney disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2016; 37: 231–8.
6. Harshman LA, Johnson RJ, Matheson MB, Kogan AJ, Shinnar S, Gerson AC, et al. Academic achievement in children with chronic kidney disease: a report from CKiD cohort. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 689–96.
7. Hooper SR, Gerson AC, Butler RW, Gipson DS, Mendley SR, Lande MB, et al. Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1824–30.
8. Moodabail DG, Reiser Ka, Detre JA, Schultz RT, Herrington JD, Davatzikos C, et al. Systematic review of structural and functional neuroimaging findings in children and adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1429–48.
9. Liu HS, Hartung EA, Jaward AF, Ware JB, Laney N, Port AM, et al. Regional cerebral blood flow changes in children and young adults with chronic kidney disease. *Radiology*. 2018; 288: 849–58.
10. Kogon AJ, Vander Stoep A, Weiss NS, Smith J, Flynn JT, McCauley EM. Depression and associated factors in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 1855–61.
11. Karczewski SA, Keane M, Agarwall Berla N. Psychological aspects and challenges of living with chronic kidney disease for adolescents. In: Haddad MN, Winnicki E, Nguyen S, eds. *Adolescents with chronic kidney disease*. Cham: Springer Nature; 2019. p. 17–31.
12. Amir M, Bakr A, Gilany EI, Hammad A, El-Rafey A, El-Mougy A. A Multi-method assessment of behavior adjustment in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 341–7.
13. Fadrowski J, Cole SR, Hwang W, Fiorenza J, Weiss RA, Gerson A, et al. Changes in physical and psychosocial functioning among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 394–9.
14. Rosenkranz J, Reichwald-Klugger E, Oh J, Turzer M, Mehls O, Schaefer F. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1288–94.
15. Stabouli S, Papadimitriou E, Printza E, Dotis J, Papachristou F. Sleep disorders in pediatric kidney disease patients. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1221–9.
16. Shaw RJ, DeMaso DR. *Textbook of pediatric psychosomatic medicine*. Washington, London: American Psychiatric Publishing; 2010.
17. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, Mendley SR, Hooper SR, Butler RW, et al. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2010; 125: 349–57.
18. Lerch MF, Thrane SE. Adolescents with chronic illness and transition to self-management: a systematic review. *J Adolesc*. 2019; 72: 152–61.
19. Khorsandi F, Parizad N, Feizi A, Hemmati M. How do parents deal with their children's chronic kidney disease? A qualitative study for identifying factors related to parent's adaptation. *BMC Nephrol*. 2020; 21: 509.
20. Meade MA, Tornichio S, Mahan JD. Chronic and end-stage renal disease. In: O'Donohue WT, Woodward Tolle L. *Behavioral approaches to chronic disease in adolescence*. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2009. p. 233–53.
21. Shaw RJ, DeMaso DR. *Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: mental health consultation with physically ill children and adolescents*. Washington, London: American Psychiatric Publishing; 2006.
22. Gorenc M. Psihološka podpora otroku s kronično boleznijo in njegovi družini. *Slov Pediatr*. 2013; 20: 134–40.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Jernej Vidmar, spec. klin. psih.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za otroško in mladostniško psihiatrijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: jernej.vidmar@ukc-mb.si

CEPLJENJE IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN PRI OTROCIH

VACCINATION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Martina Filipič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Otroci s kronično ledvično boleznijo, ki zbolijo za nalezljivo boleznijo, imajo lahko večje tveganje za njen težji potek in zaplete zaradi narave bolezni, zlasti pa zaradi prejetja imunosupresivnih zdravil. Ustrezno cepljenje teh otrok je zelo pomembno. Po možnosti naj prejmejo vsa obvezna cepiva in tudi nekatera dodatna cepljenja. Pri otroku s kronično ali redko boleznijo ledvic moramo cepljenje pogosto skrbno načrtovati in ga po potrebi tudi prilagoditi, nikakor pa ne sme biti ledvična bolezen razlog, da cepljenje opustimo. V prispevku podajamo pregled posebnosti pri cepljenju s cepivi iz programa obveznih cepljenj v Sloveniji in nekaterih drugih priporočenih cepljenj.

Ključne besede: cepljenje, kronična ledvična bolezen, imunosupresivno zdravljenje, otrok s presajeno ledvico.

ABSTRACT

Children with chronic kidney disease may be at increased risk for a more severe course and complications of infectious diseases, both because of the nature of the disease and especially because of immunosuppressive therapy. Appropriate vaccination of these children is very important. Whenever possible, they should receive all compulsory vaccines and some additional vaccinations. In many cases, vaccination in children with chronic or rare kidney diseases should be carefully planned and modified, if necessary, but renal disease must never be the reason for waiving vaccination. An overview of the specifics of vaccination with vaccines from the compulsory vaccination programme in Slovenia and some other recommended vaccinations are presented.

Key words: vaccination, chronic kidney disease, immunosuppressive therapy, child with a kidney transplant.

UVOD

S cepljenjem posamezniku zagotavljamo zaščito pred nalezljivimi boleznimi, saj preprečimo razvoj bolezni in s tem posledice zbolevanja (akutna bolezen, tveganje dolgotrajnih posledic, stroški zdravljenja), hkrati pa s cepljenjem vzpostavljamo kolektivno odpornost. Kolektivna imunost ovira širjenje povzročitelja ali bolezen celo izkorenini in tako varuje pred okužbo tudi tiste, ki še niso bili cepljeni ali se zaradi kontraindikacij ne morejo cepiti (1).

Kronični in/ali imunsko oslabljeni bolniki so v osnovi ciljna skupina, pri katerih zaradi možnosti težjega poteka nalezljive bolezni še toliko bolj želimo preprečiti njihovo zbolevanje (2). Absolutne kontraindikacije za cepljenje so tudi pri kroničnih bolnikih relativno redke, res pa je, da moramo kronično bolnemu otroku časovnico programa rednega cepljenja prilagoditi. Velikokrat se zgodi, da je pri teh otrocih cepljenje zakasnjeno ali celo ostanejo

necepljeni, saj zaradi diagnostičnih postopkov, hospitalizacij ali pogostih obiskov pri specialistih ne obiskujejo izbranega pediatra po redni shemi sistematskih pregledov (3,4).

Doseganje kolektivne imunosti je sicer eden od glavnih ciljev cepljenja in mehanizem varovanja ranljivih skupin v populaciji, pa vendar naj bo v primeru kronično bolnega otroka primarni cilj, da cepilni program izvedemo čim prej in v celoti, seveda s potrebnim individualnim načrtovanjem in prilagoditvami. Hkrati ne smemo pozabiti, da so lahko pri kronično bolnem otroku še posebej indicirana tudi neobvezna cepljenja ter da moramo večkrat preveriti njegova cepilni status in raven zaščite.

V prispevku predstavljamo nekaj osnovnih dejstev o cepljenju in opisujemo posebnosti cepljenja pri otroku z boleznijo ledvic. Predstavljamo pregled cepljenj iz obveznega cepilnega programa in drugih priporočenih cepljenj s poudarkom na posebnostih, ki jih moramo upoštevati pri otroku s kronično ledvično boleznijo.

CEPIVA IN PRIPOROČILA ZA CEPLJENJE OTROK IN MLADOSTNIKOV

Cepiva so visokoregulirani celostni biološki pripravki, s katerimi želimo vzpostaviti zaščitni imunski odziv na okužbo (aktivna imunost) (1).

Razlikujemo več vrst cepiv.

Živa (oslabljena) cepiva so cepiva, ki vsebujejo oslabljene bakterije ali viruse, selekcionirane ali genotipsko spremenjene na način, da izgubijo virulenco, a obdržijo zmožnost razmnoževanja v gostitelju. Živa cepiva se v organizmu razmnožujejo enako kot patogeni mikrobi, zato spodbudijo nastanek dolgotrajnega in močnega imunskega odziva.

Pri **mrtvih (inaktiviranih) cepivih** patogene mikrobe inaktiviramo z vročino, kemijskimi snovmi ali jih razgradimo z ustreznim detergentom. Mrtva cepiva moramo dajati večkrat, da vzdržujemo imunost. Mednje uvrščamo cepiva iz očiščenih površinskih mikrobnih antigenov (t. i. *subunit* cepiva), konjugirana cepiva in toksoide (1,5).

Živo oslabljeno cepivo v primerjavi z mrtvim inaktiviranim cepivom ponavadi zagotavlja daljše trajanje imunosti, večjo učinkovitost zaščite, tvorjenje imunoglobulinov razreda IgG in razreda IgA, medtem ko uporaba adjuvansa ni nujna. Pri uporabi živega oslabljenega cepiva pride do razsoja cepilnega virusa po krvi, ki je podoben drugi fazi naravne virusne okužbe. Tako predvsem v imunsko oslabljenem bolniku lahko pride do nenadzorovane replikacije in težjega poteka okužbe (1).

Med živa oslabljena cepiva, ki jih uporabljamo znotraj obveznega cepilnega programa otrok v Sloveniji, sodi cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter tudi cepiva proti noricam, rotavirusom, rumeni mrzlici in tuberkulozi (1,6).

Absolutne kontraindikacije za cepljenje so redke. To so alergija na sestavine cepiva, resen neželeni učinek cepiva po predhodnem odmerku istega cepiva in bolezen ali zdravstveno stanje, ki je nezdržljivo s cepljenjem. Le izjemoma je absolutna kontraindikacija za cepljenje prirojena ali kronična bolezen. Pri otroku s kombinirano T- in B-celično primarno imunsko pomanjkljivostjo je cepljenje z živimi oslabljenimi cepivi kontraindicirano, cepljenje z mrtvimi cepivi pa je pri popolnem pomanjkanju najverjetneje neučinkovito. Pri kronično bolnem otroku moramo pri odločanju o cepljenju upoštevati aktivnost bolezni, prilagoditve in morebitne kontraindikacije zaradi imunosupresivnega zdravljenja, zdravljenja s krvnimi pripravki ali imunoglobulini ter dejstvo, da lahko pri številnih stanjih pričakujemo slabši imunski odziv in slabšo učinkovitost cepljenja (5).

POSEBNOSTI CEPLJENJA PRI OTROKU Z BOLEZNIJO LEDVIC

Bolniki s kronično ledvično boleznijo zbolevali za nalezljivimi boleznimi pogosteje in pričakovano tudi s težjim potekom bolezni. To lahko pripišemo predvsem njihovi manjši imunokompetenci ter večji izpostavljenosti zaradi pogostih obiskov zdravstvenih ustanov (7). Med dejavniki tveganja omenjajo predvsem uremijo, proteinurijo, edeme in slabšo prehranjenost ledvičnih bolnikov. Seveda pa so vzrok imunske oslabelosti predvsem zdravljenje z imunosupresivi, dializno zdravljenje in presaditev (4,8).

Upoštevač nekatere patogenetske mehanizme kronične ledvične bolezni se imunska pomanjkljivost v splošnem stopnjuje s stopnjo znižanja glomerulne filtracije. Povišane vrednosti paratiroidnega hormona, ki deluje kot vnetni mediator, lahko prispevajo k spremenjeni gostiteljevi obrambi. Uremija vpliva na izražanje *toll-like* receptorjev. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo opisujejo spremembe v B-celični imunosti (7). Posebna skupina otrok, pri katerih patogeneza bolezni pripelje do zmanjšanja imunosti, so otroci z nefrotskim sindromom, predvsem v obdobju relapsa bolezni (8). Največje tveganje za težji potek nalezljive bolezni pri otrocih s kronično ledvično boleznijo sta zdravljenje s steroidi in zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili zaradi zdravljenja osnovne bolezni oz. po presaditvi ledvice (3,4).

Cepljenje pri otroku, ki prejema kortikosteroide

Tipičen bolnik, ki prejema kortikosteroide, je bolnik z nefrotskim sindromom. V času prvega pojava ali relapsa bolezni že zaradi same narave bolezni pričakujemo nizke serumske vrednosti celokupnih imunoglobulinov IgG ter disfunkcijo limfocitov T in B (9). Podobno tudi kortikosteroidi inhibirajo aktivacijo celic CD 4 (T-celice pomagalk), ki so potrebne za optimalen protitelesni odgovor (8). Pri teh bolnikih lahko tako pričakujemo nižje ravni zaščitnih protiteles po opravljenem rednem cepljenju (10). To so pokazali predvsem na primeru zaščite proti virusu hepatitisa B, ko moramo po končanem cepljenju preveriti raven zaščitnih protiteles (8,11). Otroci z nefrotskim sindromom imajo tudi večje tveganje invazivnih pnevmokoknih okužb, v času akutne bolezni oz. relapsa, predvsem peritonitisa, pa tudi drugih, kar je vezano tudi na zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov. Cepljenje proti pnevmokoku torej pri tej skupini otrok absolutno svetujemo (9,12). Virusne okužbe zgornjih dihal so najpomembnejši sprožilni dejavnik za relaps bolezni, zato vsekakor svetujemo vsakoletno cepljenje proti gripi. Pri otroku, ki prejema kortikosteroide,

lahko okužba z virusom *Varicella zoster* povzroči hud potek bolezni. Zato tudi tem otrokom posebej svetujemo cepljenje proti virusu *Varicella zoster* (7,8). Za otroke s kronično ledvično boleznijo svetujemo cepljenje z dvema odmerkoma cepiva (4).

Otrok z nefrotskim sindromom je tako tipičen bolnik, ki je kandidat za dodatna priporočena cepljenja in morda tudi za poživitevne odmerke cepiv iz obveznega cepilnega programa. Hkrati lahko tudi večkrat na leto več mesecev prejema kortikosteroide. Pri zdravljenju z visokimi odmerki kortikosteroidov (> 2 mg/kg oz. > 20 mg dnevno ali vsak drugi dan za obdobje več kot 14 dni) je cepljenje z živimi cepivi kontraindicirano. Po možnosti počakamo s cepljenjem, da otrok vsaj 1 mesec in najmanj 2 tedna ne jemlje kortikosteroidov (3,8,13). Ko načrtujemo zdravljenje s kortikosteroidi, cepljenje z živimi cepivi priporočamo vsaj 4 tedne pred uvedbo zdravila (10).

Zdravljenje s kortikosteroidi za mrtva inaktivirana cepiva ni kontraindikacija. Če zdravljenje lahko načrtujemo, priporočamo cepljenje vsaj dva tedna pred uvedbo imunosupresivnega zdravila (8,10).

Cepljenje pri otroku, ki prejema druga imunosupresivna zdravila

Raziskave, ki bi pokazale, kakšen je odgovor na cepljenje pri bolnikih, ki prejemajo druga imunosupresivna zdravila, kot so ciklofosamid, azatioprin, mikofenolat mofetil, takrolimus ali rituksimab, so redke. Več avtorjev je pokazalo, da je raven zaščitnih protiteles pri teh bolnikih po cepljenju proti hepatitisu B, pnevmokoku ali povzročitelju *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) nižja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo kortikosteroide (3,8,11). Odločitev o cepljenju je individualna, a v splošnem velja, da je cepljenje z živimi cepivi kontraindicirano (1).

Cepljenje pri otroku s presajeno ledvico

Pred presaditvijo je bolnik ponavadi bolj imunokompetenten kot po njej, ko običajno prejema velike odmerke imunosupresivnih zdravil. Zato si moramo prizadevati, da otroka primarno in čim bolj popolno cepimo pred začetkom imunosupresivnega zdravljenja (za bolezensko stanje ali po presaditvi), a nas potreba po zdravljenju ali nujnost presaditve lahko prehitijo. Zato lahko cepljenje opravimo po prilagojeni shemi s skrajšanimi intervali med odmerki cepiva. Poleg tega moramo pred presaditvijo ali imunosupresivnim zdravljenjem določiti raven protiteles, zlasti za živa cepiva, in organizirati shemo revakcinacije, če so vrednosti pod pričakovanimi. Tabela 1 vsebuje pomembne informacije in seznam priporočenih cepiv, ki so

idealna pred presaditvijo. Za bolnike, ki pred presaditvijo niso popolno cepljeni, je čas imunizacije po presaditvi kritičen, a univerzalnih smernic na žalost še ni. Poleg tega lahko celo pri otrocih, ki so popolno cepljeni, zaščita oslabi zaradi imunosupresije po presaditvi. Praviloma zaradi višjih odmerkov zdravil in teoretično povečanega tveganja zavrnitve presadka cepljenje s katerim koli cepivom v prvih 6 mesecih po presaditvi ni priporočljivo. Številni transplantacijski centri odložijo cepljenje, dokler bolniki ne dosežejo vzdrževalne imunosupresije, medtem ko v drugih centrih uvedejo cepljenje, ko se odmerki steroidov zmanjšajo, kar običajno dosežemo eno leto po presaditvi. Živa cepiva so v splošnem kontraindicirana (8,14,15).

Tabela 1: Predlog sheme cepljenja pri otroku, ki je potencialni kandidat za presaditev ledvice (8).

Cepivo	Najmanjše število odmerkov pred presaditvijo	Najkrajši interval med odmerki
BCG	1	0
DtaP (davica, tetanus, oslovski kašelj)	6	4 tedni med prvimi tremi odmerki; 6 mesecev med naslednjima poživitevima odmerkoma, zadnji poživitveni odmerek pri 11–13 letih
IPV (otroška paraliza)	5	4 tedni med prvimi tremi odmerki; 6 mesecev med naslednjima odmerkoma
Hib (<i>Haemophilus influenzae</i> tipa b)	4 (mlajši od 2 let) 1 (starejši od 2 let)	4 tedni med prvimi tremi odmerki, poživitveni odmerek po 12. mesecu starosti
meningokokno konjugirano cepivo	3 (mlajši od 6 mesecev) 2 (mlajši od 1 leta) 1 (starejši od 1 leta)	4–6 tednov
meningokokno polisaharidno cepivo	1 odmerek po 2. letu	
pnevmokokno konjugirano cepivo (PCV)	4 (mlajši kot 2 leti) 2 (starejši kot 2 leti)	4–6 tednov med prvimi tremi odmerki; poživitveni odmerek po 1 letu
pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPV)	1 odmerek (pri starejšem od 2 let)	poživitveni odmerki vsakih 5 let do presaditve
gripa	vsako leto	
OMR (ošpice, mumps, rdečke)	2	4–6 tednov
virus <i>Varicella zoster</i>	2	4–6 tednov
hepatitis B	3	trije odmerki na dneve 0, 7 in 21
humani papiloma virus (HPV)	3	4–6 tednov

CEPLJENJE OTROKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO S CEPIVI IZ PROGRAMA OBVEZNIH CEPLJENJ V SLOVENIJI

Po Zakonu o nalezljivih boleznih je v Sloveniji obvezno cepljenje proti devetim nalezljivim boleznim, to so davica, tetanus, oslovski kašelj, otroška paraliza, Hib, ošpice, mumps, rdečke in hepatitis B. NIJZ vsako leto pripravi Program cepljenja in zaščite z zdravili, ki določa obvezna in priporočljiva cepljenja za različne skupine prebivalcev. Koledar cepljenja predšolskih in šolskih otrok v Sloveniji povzemamo v Tabeli 2.

Tabela 2: Cepilni program v Sloveniji. (Vir: NIJZ, ECDC)

		MESECI				LETA					
	ROJSTVO	3	5	6	11–18	2	3	5–6	8	11–12	16–18
tuberkuloza	BCG ¹										
davica		D	D		D				D		
tetanus		TT	TT		TT				TT		TT
oslovski kašelj		acP	acP		acP				acP		
otroška paraliza		IPV	IPV		IPV						
<i>Haemophilus influenzae</i> tipa b		Hib	Hib		Hib						
hepatitis B	HepB ²	HepB ³	HepB ³		HepB ³			HepB ⁴			
pnevmokok		PCV	PCV		PCV						
ošpice					O			O			
mumps					M			M			
rdečke					R			R			
humani papiloma virus										HPV ⁵	

Legenda: BCG – cepivo proti tuberkulozi z oslabljenimi bakterijami; D – davica; TT – tetanus; acP – oslovski kašelj, acelularno cepivo; IPV – otroška paraliza, inaktivirano cepivo; Hib – *Haemophilus influenzae* tipa b, konjugirano cepivo; HepB – hepatitis B; PCV – pnevmokok, konjugirano cepivo; O – ošpice; M – mumps; R – rdečke; HPV – humani virus papiloma.

Opombe: 1 – priporočeno za novorojenčke z družinami, ki so se v 5 letih pred rojstvom preselile iz države z visoko razširjenostjo tuberkuloze; 2 – otrok matere, ki je okužena s hepatitisom B, je cepljen 12 ur po rojstvu ter v starosti 1 mesec, 2 meseca in 1 leto; 3 – sprememba pri cepljenju dojenčkov v letu 2020; 4 – do leta 2020 so bili otroci proti hepatitisu B cepljeni s 3 odmerki monovalentnega cepiva v starosti 5–6 let; 5 – samo dekleta, 2 odmerka.

Cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju

Osnovno cepljenje za otroke, rojene od oktobra 2019 dalje, poteka z mešanim 6-valentnim cepivom, ki poleg zaščite pred davico, tetanusom, oslovskim kašljem, otroško paralizo in Hib, zaščiti še pred hepatitisom B. Pred tem so otroci cepivo pred hepatitisom B prejeli v starosti 5–6 let. Obnovitveni odmerek s 3-valentnim cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju prejmejo otroci v tretjem razredu osnovne šole, obnovitveni odmerek zaščite pred tetanusom s samostojnim cepivom pa med 16. in 18. letom.

Posebnih kontraindikacij za cepljenje proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju pri otrocih s kronično ledvično boleznijo ni, tudi ne pri otrocih na dializi ali s presajeno ledvico. Opisujejo slabšo stopnjo serokonverzije pri otrocih na dializnem zdravljenju ali s presajeno ledvico ter krajše trajanje imunosti pri otrocih s presajeno ledvico, kar pripisujejo predvsem učinku imunosupresivnega zdravljenja (4,7,16).

Cepljenje proti otroški paralizi

Podatkov o zadržkih pred cepljenjem z inaktiviranim cepivom proti otroški paralizi pri otrocih s kronično ledvično boleznijo, na dializnem zdravljenju ali s presajeno ledvico ni (4,7). Pri otrocih s presajeno ledvico ugotavljajo slabše imunsko stanje proti serotipoma poliomielitisa 1 in 2 (17).

Cepljenje proti Hib

V sklopu obveznega cepljenja so otroci cepljeni proti Hib s 6-valentnim mešanim cepivom. Na voljo je tudi monovalentno konjugirano cepivo. Pri otrocih s potrebo po imunosupresivnem zdravljenju, zlasti pri tistih s presajeno ledvico, okužba lahko poteka v hujši obliki, zato posebej priporočamo cepljenje pred presaditvijo ledvice, zlasti, če ni bilo opravljeno bazično cepljenje (4). V literaturi je na voljo zelo malo podatkov o učinkovitosti cepljenja pri otrocih s kronično ledvično boleznijo. Pri odraslih bolnikih na hemodializnem zdravljenju ugotavljajo večje tveganje invazivne okužbe zaradi pomanjkanja funkcionalnih protiteles anti-Hib (18).

Cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam

Cepljenje po programu opravimo s kombiniranim živim oslabljenim cepivom. Otroci prejmejo dva odmerka, in sicer med 11. in 18. mesecem starosti in pred vstopom v šolo v starosti 5–6 let. Epidemiološko so za okužbo najbolj problematične ošpice, saj se vsako leto pojavljajo posamični

primeri ali manjši izbruhi okužb, ki so večinoma prenesene iz tujine (19). Kombinirano cepivo je kontraindicirano pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev. Med 6. in 10. mesecem starosti lahko dojenčki dobijo samostojno cepivo proti ošpicam, npr. v primeru epidemije. Od 10. meseca starosti lahko cepimo otroka s kombiniranim cepivom, drugi odmerki pa ob ustrezni indikaciji prejme že predčasno, tj. en mesec po prvem odmerku. Na to moramo ob primeru zaščite med epidemijo pomisliti tudi pri pripravi otroka na imunosupresivno zdravljenje (10). Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo so ugotavljali dober odziv na osnovno cepljenje s kombiniranim cepivom, a moramo pred presaditvijo ledvic preveriti titer protiteles in otroke po potrebi dodatno cepiti, saj po presaditvi ledvice cepljenje ni možno. Kontraindicirano je tudi v času imunosupresivnega zdravljenja, npr. pri otroku z nefrotskim sindromom. V primeru epidemije pri otroku z imunosupresivnim zdravljenjem svetujemo individualni posvet (4,8,20).

Cepljenje proti hepatitisu B

Okužbo z virusom hepatitisa B pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo pričakujemo pogostejše kot v zdravi populaciji zaradi večje možnosti potrebe za zdravljenje s krvnimi pripravki ali stika s kontaminirano medicinsko opremo. Hkrati pa tako pri pediatričnih kot pri odraslih bolnikih ugotavljajo slabšo stopnjo serokonverzije in hitrejšo zniževanje ravni protiteles po cepljenju (4). V Sloveniji od oktobra 2019 dalje otroke cepimo s 6-valentnim cepivom s tremi odmerki v razmiku 1–3 mesecev. Če otrok ni bil cepljen s 6-valentnim kombiniranim cepivom, je cepljen s samostojnim cepivom v treh odmerkih po cepilnem programu ob vstopu v šolo. Organizacija *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) pri otrocih poudarja pomen cepljenja proti virusu hepatitisa B pred presaditvijo ledvice, ločeno od ostalih cepljenj po obveznem cepilnem programu. Če je le možno, naj bo otrok polno cepljen, vključno s preverjanjem titra zaščitnih protiteles, 6–12 tednov po tretjem odmerku cepiva (21). Tudi sicer je priporočljivo letno preverjanje vrednosti zaščitnih protiteles in poživitveni odmerek cepiva, če je vrednost nižja od 10 mIU/ml.

CEPLJENJE OTROKA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO Z DRUGIMI PRIPOROČENIMI CEPIVI

Cepljenje proti pnevmokoku

Otroci z idiopatskim nefrotskim sindromom so posebej tvegana skupina bolnikov za invazivne pnevmokokne

okužbe, kar razlagajo z izgubo plazemskih IgG in komponent alternativne poti komplementa (9). Med visokotvegane bolnike sodijo tudi drugi bolniki s kronično ledvično boleznijo, predvsem tisti na dializnem zdravljenju in po presaditvi ledvice (4). Uporabljamo dva tipa cepiva, tj. 13-valentno konjugirano cepivo in 25-valentno polisaharidno cepivo. Pri zdravi populaciji otrok bazično cepljenje opravimo s tremi odmerki 13-valentnega konjugiranega cepiva v starosti do drugega leta, za otroke z različnimi kroničnimi stanji, tudi s kronično ledvično boleznijo, pa je priporočljivo še cepljenje s 25-valentnim polisaharidnim cepivom po dopolnjenem drugem letu starosti. Če otrok do drugega leta starosti proti pnevmokoku še ni bil cepljen, priporočamo dva odmerka konjugiranega cepiva v razmiku 8 tednov in nato še en odmerek polisaharidnega cepiva 8 tednov po drugem odmerku. Večje otroke (po petem letu starosti) cepimo z enim odmerkom polisaharidnega cepiva, pred njim pa lahko otrok prejme še en odmerek konjugiranega cepiva (4,7,9). Za bolnike z okrnjeno imunostjo je priporočljivo, da 3–5 let po bazičnem cepljenju prejmejo obnovitveni odmerek s polisaharidnim cepivom.

Cepljenje proti noricam

Cepljenje poteka z živim cepivom z oslavljenimi virusi v dveh odmerkih v razmiku 4–6 tednov po dopolnjenem 12. mesecu starosti. Kontraindikacije za cepljenje so enake kot pri drugih živih oslavljenih cepivih. Pri otroku s kronično ledvično boleznijo, ki ni prebolel noric, skušamo cepljenje opraviti z dvema odmerkoma najmanj en mesec pred predvideno presaditvijo ledvice (4). Imunski odziv in stopnja serokonverzije sta pri otrocih s kronično ledvično boleznijo dobra, kljub temu pa priporočamo preverjanje ravni protiteles po cepljenju (22,23).

Cepljenje proti rotavirusu

Cepivo je živo oslABLJENO cepivo, ki ga nakapljamo v otrokova usta. Cepimo dojenčke po šestem tednu starosti z dvema ali tremi odmerki v razmiku štiri tedne, odvisno od izbranega cepiva. Cepljenje mora biti zaključeno do 24. ali 32. tedna otrokove starosti (5). Posebnih navodil za otroke s kronično ledvično boleznijo ni, upoštevati pa moramo kontraindikacije kot pri vseh živih oslavljenih cepivih.

Cepljenje proti gripi

Za bolnike, ki jih ogroža težji potek gripe, štejemo tiste s presajenim organom in na dializnem zdravljenju (4). Priporočamo cepljenje vsako jesen. KDIGO priporoča cepljenje proti gripi pri vseh bolnikih s presajeno ledvico že vsaj 1 mesec po presaditvi ne glede na imunski status. Za

ostala cepiva namreč velja odlog vsaj za 6 mesecev (21). Otroke lahko cepimo po 6. mesecu starosti. Otroci, ki so mlajši od 9 let in so prvič cepljeni proti gripi, prejmejo dva odmerka cepiva. Otroke od 6. meseca do dopolnjenega 35. meseca cepimo s polovičnim odmerkom.

Cepljenje proti meningokoku

Cepljenje je indicirano zaradi zdravstvenih indikacij za osebe s pomanjkanjem komplementa (tudi zaradi jemanja zdravil, ki zmanjšajo aktivnost komplementa, npr. ekulizumab) ter osebe z anatomsko in funkcionalno asplenijsko. Podatkov glede odziva otrok s kronično ledvično boleznijo na cepljenje proti meningokoku v literaturi ni na voljo, zato ob morebitnem cepljenju zanje veljajo enaka navodila za cepljenje kot za zdrave (4).

Cepljenje proti covidu-19

Cepljenje je na voljo za otroke, starejše od 5 let starosti. Za otroke v starosti 5–11 let je na voljo pediatrično cepivo Comirnaty 10 (Pfizer). Otroci prejmejo dva odmerka v razmiku 21 dni. Otroci od 6. do 11. leta lahko prejmejo tudi dva polovična odmerka cepiva Spikevax (Moderna) v razmiku 28 dni. Mladostniki od 12. do 17. leta se lahko cepijo enako kot odrasli, torej z dvema odmerkoma cepiva Comirnaty 30 v razmiku 21 dni ali z dvema odmerkoma cepiva Spikevax (Moderna) v razmiku 28 dni. Cepljenje proti covidu-19 je še posebej priporočljivo za otroke s kroničnimi boleznimi, za katere je poleg osnovnega cepljenja z dvema odmerkoma priporočljiv še dodatni odmerek za spodbuditev močnejšega imunskega odziva na cepljenje.

Dodatni odmerek prejmejo najmanj štiri tedne po zaključenem osnovnem cepljenju, in sicer Comirnaty 10 od 5. do 11. leta ali Comirnaty 30 od 12. leta starosti, pri cepljenju s cepivom Spikevax pa polovični odmerek od 6. do 11. leta in poln odmerek od 12. leta dalje. Mladostniki od 12. do 17. leta lahko prejmejo tudi pozitivni odmerek.

Kronične bolezni z večjim tveganjem za hujši potek covid-19 pri otrocih so sladkorna bolezen tipa 1, debelost, prirojene srčno-žilne anomalije in epilepsija (24). Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo v nasprotju z odraslimi bolniki zaenkrat ne poročajo o bistveno težjem poteku okužbe, tudi ne pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Malo je tudi podatkov o imunskem odzivu in stopnji serokonverzije po cepljenju ter posledično dodatnih priporočilih glede prilagojenega cepljenja pri otrocih s kronično ledvično boleznijo (25,26).

ZAKLJUČEK

Pri kronično bolnem otroku moramo biti pozorni na morebiti preširoko postavljene kontraindikacije za cepljenje. Absolutne kontraindikacije za cepljenje so redke, predvsem pri uporabi mrtvih inaktiviranih cepiv. Po možnosti naj bodo otroci cepljeni čim bolj v skladu z veljavnim koledarjem obveznega cepljenja, seveda pa sta nujno potrebna individualni pristop in načrtovanje cepljenja glede na aktivnost bolezni in načrt zdravljenja.

Pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja moramo cepljenje pravočasno načrtovati. Učinkovitost cepljenja je lahko slabša, zato moramo premisliti o potrebi po preverjanju stopnje zaščite in morebitnih dodatnih odmerkih cepiva.

Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo poleg rednih cepljenj posebej priporočamo tudi nekatera dodatna cepljenja, kot so cepljenje proti noricam, pnevmokoku in gripi.

LITERATURA

1. Kraigher A, Ihan A, Avčin T, eds. Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za varovanje zdravja; 2011.
2. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, eds. Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 92.
3. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 1257–63.
4. Rus R, Zakotnik B. Cepljenje otrok z obolenji ledvic. *Med Razgl*. 2009; 48: 219–31.
5. National Center for Immunisation and Respiratory diseases. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMMR Recomm Rep*. 2011; 60: 1–64.
6. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, eds. Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 31–3.
7. Grzegorzewska AE. Prophylactic vaccinations in chronic kidney disease : current status. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 4: 2599–605.
8. Banerjee S, Dissanayake PV. Vaccinations in children on immunosuppressive medications for renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1437–48.
9. Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015; 8: 318–24.
10. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 309–18.
11. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan ISF, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 365–72.
12. Laube GF, Berger C, Goetschel P, Leumann E, Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 638–42.

13. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – a systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*. 2017; 35: 1216–26.
14. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13: 311–7.
15. Fox TG, Nailescu C. Vaccinations in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 579–91.
16. Modarresi M, Gheissari A, Sattari M. Protective status of end-stage renal disease children against tetanus and diphtheria vaccination. *Int J Prev Med*. 2013; 4: 420–4.
17. Balloni A, Assael BM, Ghio L, Pedrazzi C, Nebbia G, Gridelli B, et al. Immunity to poliomyelitis, diphtheria and tetanus in pediatric patients before and after renal or liver transplantation. *Vaccine*. 1999; 17: 2507–11.
18. Hawdon N, Nix EB, Tsang RS, Ferroni G, McCready WG, Ulanova M. Immune response to *Haemophilus influenzae* type b vaccination in patients with chronic renal failure. *Clin Vaccine Immunol*. 2012; 19: 967–9.
19. Wilder-Smith AB, Qureshi K. Resurgence of measles in Europe: a systematic review on parental attitudes and beliefs of measles vaccine. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10: 46–58.
20. Rocca S, Santilli V, Cotugno N, Concato C, Manno EC, Nocentini G, et al. Waning of vaccine induced immunity to measles in kidney transplanted children. *Medicine*. 2016; 95: e4738.
21. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. Kidney disease: improving global outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010; 77: 299–311.
22. Fadrowski JJ, Furth SL. Varicella zoster virus: vaccination and implications in children with renal failure. *Expert Rev Vaccines*. 2004; 3: 291–8.
23. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, Moulton LH, Chan C, Fivush BA; Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 33–8.
24. Harwood R, Yan H, Talawila Da Camara N, Smith C, Ward J, Tudur-Smith C, et al. Which children and young people are at higher risk of severe disease and death after hospitalisation with SARS-CoV-2 infection in children and young people: a systematic review and individual patient meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022; 44: 101287.
25. Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tönshoff B, Schaefer F, Tullus K. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4: e17–18.
26. Bjornstad EC, Seifert ME, Sanderson K, Feig DI. Kidney implications of SARS-CoV2 infection in children. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 1453–67.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Martina Filipič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: filipic.martina@gmail.com

COVID-19 IN KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN PRI OTROCIH

COVID-19 AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Sonja Golob Jančič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Okužba z novim koronavirusom, ki je v zadnjih dveh letih povzročila pandemijo covid-19, je tvegana zlasti pri starejših bolnikih in pri bolnikih s kroničnimi boleznimi. Smrtnost je posebej visoka pri nekaterih ogroženih skupinah prebivalstva. V prispevku osvetljujemo znane podrobnosti o okužbi z novim koronavirusom pri otrocih s kronično ledvično boleznijo, posledice okužbe in priporočila o načinih preprečevanja bolezni.

Ključne besede: koronavirus, kronična ledvična bolezen, otroci, SARS-CoV2.

ABSTRACT

Infection with the new coronavirus, which has caused a pandemic in the last two years, is risky for elderly patients and patients with chronic diseases. Mortality is high in some groups in society. This article presents currently known knowledge about infections with the new coronavirus in children with chronic kidney disease, the consequences of the infection and the recommended prevention of the disease.

Key words: coronavirus, chronic kidney disease, children, SARS-CoV2.

UVOD

V letu 2019 je nova različica koronavirusa SARS-Cov2 (*angl.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), ki je povezana s hudim akutnim respiratornim sindromom, povzročila prve primere koronavirusne bolezni 2019 (*angl.* coronavirus disease 2019, covid-19) v Wuhanu na Kitajskem (1). Od tedaj se je v razsežnostih pandemije, ki jo je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) razglasila 11. marca 2020, razširila po vsem svetu (2). Na svetu je zbolelo že 560 milijonov ljudi, 6 milijonov ljudi pa je umrlo (3).

Že v prvih raziskavah po začetku pandemije so ugotovili, da je okuženih manj otrok, da je klinična slika pri otrocih blaga in da redko potrebujejo bolnišnično oskrbo (4). Otroci so po navedbah SZO od začetka pandemije do septembra 2021 predstavljali zgolj 1–3 % primerov bolnikov s covid-19. Na svetovni ravni so otroci, mlajši od 5 let, predstavljali 1,8 % primerov in 0,1 % smrti, otroci v starosti 5–14 let 6,3 % primerov in 0,1 % smrti, mladostniki v starosti 10–24 let pa 14,5 % primerov in 0,4 % smrti (5).

SARS-CoV2 sodi v skupino koronavirusov, ki povzročajo navaden prehlad, SARS in MERS (*angl.* Middle East Respiratory Syndrome). Gre za majhen RNK virus, ki se veže na površinski celični receptor encima angiotenzinske konvertaze dva (*angl.* angiotensin converting enzyme 2, ACE2), s svojim spike (S) proteinom. Povzroči lahko SARS ali okuži tudi druge organske sisteme, kot so osrednji živčni

sistem (OŽS), srce, prebavila in kostno-mišični sistem, povzroča pa tudi izpadanje las. V zadnjem letu je vedno več poročil o t. i. dolgotrajnem covidu-19, ki prizadene ljudi, ki so preboleli covid-19. Smrtnost je bistveno višja pri starejših in pri ljudeh s pridruženimi boleznimi (6). Pri otrocih poteka večinoma blago, z izjemo večsistemskega vnetnega sindroma s šokom (*angl.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C). Tako so otroci redko potrebovali hospitalizacijo ali zdravljenje (7). Težji potek prebolevanja okužbe s SARS-CoV2 so zaznali pri otrocih s kronično boleznijo pljuč, nevrološkimi boleznimi, srčno-žilnimi boleznimi, pri nedonošenčkih in pri otrocih z nenormalnostmi dihalnih poti. Druge kronične bolezni pri otrocih niso pomembno vplivale na potek okužbe (8). Okužba z novejšim sevom omikron je povzročila povečanje števila hospitaliziranih otrok, ki imajo pogostejše kot pri okužbi s sevom delta prebavne težave in povišano telesno temperaturo. Otroci s kroničnimi boleznimi niso prizadeti bolj pogosto kot zdravi (9).

KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

KLB je strukturna ali funkcijska okvara ledvic, ki traja več kot tri mesece, in sicer ne glede na vzrok (10). V naravi KLB je, da ledvična okvara vse življenje napreduje, pogosto do končne ledvične odpovedi (KLO). KLB v otroštvu ima lahko različne izide, odvisno od vzroka nastanka. Vzroki so pri otrocih drugačni kot pri odraslih, najpogostejši so prirojene

anomalije sečil, fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS), ciliopatije, kronični glomerulonefritisi, hemolitično-uremični sindrom (HUS), nefritis v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa (SLE), cistinoza in primarna hiperoksalurija (11). KLB razvrstimo v stopnje glede na vrednost glomerulne filtracije (GF) (10). KLB 5. stopnje je končna ledvična odpoved (KLO) in zahteva nadomestno ledvično zdravljenje. Med načine nadomestnega zdravljenja uvrščamo hemodializo, peritonealno dializo in presaditev ledvice (12). Otroci predstavljajo med bolniki na nadomestnem ledvičnem zdravljenju majhen delež. V Severni Ameriki jih je po ocenah 2 %, a od leta 1990 opažajo povečanje števila otrok s KLO za kar 32 % (13). Nadomestno ledvično zdravljenje v Evropi po zadnjem poročilu registra Evropske ledvične zveze (*angl.* European Renal Association, ERA) iz leta 2019 potrebuje 145 bolnikov na milijon prebivalcev letno, od tega 6,1/milijon na leto v starostni skupini do 19 let, medtem ko razširjenost bolnikov na nadomestnem ledvičnem zdravljenju v starostni skupini do 19 let znaša 45/milijon prebivalcev (14). V Sloveniji vključimo v kronični program zdravljenja na leto 2–3 otroke ali mladostnike, kar je pojavnost 7–9/milijon otrok letno. Po podatkih registra ERA je bilo v evropskih državah leta 2019 opravljenih povprečno 49 presaditev ledvice na milijon prebivalcev, v Sloveniji pa 24,2 presaditve na milijon. V času pandemije je bil sicer program presaditev ledvic v večini držav številčno okrnjen, v Sloveniji pa smo leta 2020 opravili več presaditev (47) glede na predhodno leto, leta 2021 pa že 60 (15,16).

IMUNOSUPRESIVNO ZDRAVLJENJE

Zmanjšanje delovanja imunskega sistema z imunosupresijo je pomemben del zdravljenja v nefrologiji. Uporabljamo ga pri avtoimunskih vnetjih ledvic in tudi po presaditvi. Z imunosupresivnim zdravljenjem po presaditvi želimo preprečiti zavrnitev presadka. Uporabljamo kortikosteroide, inhibitorje kalcinevrina (tarkolimus ali ciklosporin), zaviralce proliferacije limfocitov (azatioprin ali mikofenolat mofetil), rapamicin (sirolimus, evrolimus), v zadnjem času pa tudi biološka zdravila, ki so lahko antilimfocitna ali antitimocitna in himerna IgG-protitelesa, ki zavirajo limfocite T preko vezave na interleukin 2 (17). Zaradi zmanjšane imunosti sta pred presaditvijo pomembna skrben pregled in priprava bolnika za oceno morebitnih skritih vnetij ali okužb (sečila, zobje, koža, sinusi), prav tako pa moramo opraviti tudi vsa cepljenja po programu, vsa cepljenja z živimi cepivi pa vsaj dva meseca pred začetkom indukcije (18). V raziskavi so Marlais in sod. na vzorcu 113 otrok, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje zaradi KLB, ugotavljali relativno blag potek covid-19, saj 78 % otrok ni potrebovalo dihalne podpore, le 4 % pa invazivno predihavanje. Samo 6 otrok je potrebovalo sprejem v enoto intenzivne terapije. Težji potek bolezni so opažali pri starejših otrocih (mediana starosti 16 let), razlik glede na vzrok ledvične bolezni, dializni status ali število imunosupresivnih zdravil pa ni bilo (19). Primerjava s potekom covid-19 pri zdravih otrocih v Evropi kaže primerljive številke (20).

Avtor (referenca)	Marlais (19)	Marlais (22)	Melgosa (23)	Schwierzeck (24)	Mastrangelo (25)	Basalely (26)	Krishnasamy (27)
N (število držav/ država)	113 (30)	18* (11)	16 (Španija)	13 (Nemčija)	988 (Italija)	2 (ZDA)	88 (Indija)
fantje (%)	49	61	56	np	63	100	10
mediana starosti	11	11,5	12,3	10	11	np	10
vzrok KLB (%)							
nefrotski sindrom (% v relapsu)	27 (np)	17 (np)	31,3 (12,5)	0	41 (np)	50 (np)	50 (52,3)
drug glomerulni vzrok (%)	23,9	17	50	0	176	0	4,5
neglomerulni vzrok (%)	2,6	0	50	0	np	0	13,6
na dializi (%)	10,6	6	18,8	100		50	17
po presaditvi (%)	47	61	18,8	0		0	14,8
imunosupresija (%)	100	100	56,3	np	3	0	56,8
simptomi covid-19 (%)	81,4	np	81,3	7,7	12	100	68,2
hospitalizirani (%)	60,2	61	50	np	np	100	46,6
dihalna podpora (%)	22,1	17	0	np		50	18,2
akutna ledvična odpoved (%)	np	np	18,8	np	np	0	34,2
smrt (%)	3,5	np	0	np	0	0	3,4

Tabela 1: Izid bolezni pri otrocih s kronično ledvično boleznijo (KLB), okuženih s SARS-COV2. Prirejeno po Krishnasamy s sod. (27); np – ni podatka.

Dejavniki tveganja in potek bolezni pri bolnikih s KLB

V sistematičnih pregledih literature so pokazali, da covid-19 bolj pogosto prizadene bolnike s KLB, ki imajo tudi večje tveganje bolezni dihal in smrtnosti (21). Na vzorcu otrok s KLB so opravili raziskave o izidu covid-19 (Tabela 1).

Iz raziskav, prikazanih v tabeli, je razvidno, da pri otrocih s KLB okužba s covid-19 poteka relativno blago. V vseh raziskavah so prevladovali dečki, najpogostejši vzrok ledvične bolezni pa je bil nefrotski sindrom. Delež otrok s simptomi covid-19 ali hospitaliziranih otrok je podoben deležu v splošni populaciji zdravih otrok, medtem ko je bilo hudih dihalnih težav ali smrti zaradi covid-19 malo (27). Medtem ko v ostalih raziskavah niso izpostavili povečanih dejavnikov tveganja za potek covid-19 pri otrocih, pa Krishnasamy s sod. ugotavljajo, da je težji potek bolezni prisoten pri otrocih s hujšimi simptomi ali z relapsom nefrotskega sindroma (27).

Pri odraslih so po presaditvi ledvice ugotavljali velik delež sprejemov v intenzivne enote in višjo smrtnost (28), medtem ko pri otrocih prejemniki organov ob okužbi nimajo večjih težav, saj poteka z nizkim odstotkom simptomatskih okužb, blagimi simptomi, manj zapleti in enakim časom očistka virusa kot pri zdravih otrocih (22,23). V sistematičnih pregledih literature poročajo o akutni ledvični okvari (ALO) pri 11 % bolnikov, sprejetih zaradi covid-19, medtem ko jih 6,8 % potrebuje nadomestno ledvično zdravljenje (21). Tudi pri bolnikih s KLB je ALO s potrebo po nadomestnem ledvičnem zdravljenju najpogostejša (29). ALO je glavni nepljučni zaplet pri prebolevanju covid-19 pri bolnikih s KLB, ki niso na dializi, in je prisotna v 40 %. Prisotnost nefrotskega sindroma v relapsu poveča verjetnost ALO za kar petkrat in je verjetno povezana s hipovolemijo, uporabo diuretikov in inhibitorjev ACE ter z drugimi nefrotoksičnimi zdravili (30).

PREVENTIVNI UKREPI

Kmalu po izbruhu pandemije so pripravili priporočila, da bi v čim večji meri preprečili prenašanje okužbe med dializnimi bolniki. Priporočila poleg izobraževanja bolnikov vključujejo poznane ukrepe, kot so razkuževanje rok, uporaba obrazne maske za bolnike, uporaba zaščitne opreme za zaposlene, jemanje epidemiološke anamneze in brisov nosno-žrelnega prostora na SARS-CoV2 ter merjenje telesne temperature (31). V Slovenskem nefrološkem društvu so tako že marca 2020 izdali skupna priporočila za zmanjševanje prenosa virusa med dializo, ki vključujejo tudi skrajšanje časa dialize, namestitve bolnikov iz istega prevoza v iste sobe za preprečevanje števila

stikov in priporočila za preprečevanje širjenja virusa tudi med vsakodnevnim življenjem. Svetovali so vzpostavitev "sivih" in "rdečih" sob za potencialno okužene in za okužene bolnike.

Cepljenje proti covid-19 z mRNA cepivi je priporočeno in varno za bolnike s KLB, saj neželeni učinki niso bolj pogosti, ter dobro varuje pred težkim potekom okužbe (32–34). Prav tako je zadovoljiv humoralni odgovor po cepljenju. Najnižji odziv s koncentracijo zaščitnih protiteles so imeli bolniki po presaditvi ledvice, ki prejemajo imunosupresivna zdravila (32). Pri otrocih po presaditvi ledvice je dober imunski odgovor po prejetju mRNA cepiva prisoten v 50 % po dveh odmerkih cepiva in v 75 % po treh odmerkih cepiva. Slabši odgovor na cepljenje je prisoten pri posameznikih, ki prejemajo prednizon in mikofenolat mofetil (35).

Cepjenje z mRNA cepivi je registrirano za otroke, starejše od 5 let, in je priporočljivo zlasti pri otrocih s kroničnimi boleznimi. Za otroke, starejše od 12 let, je priporočen tudi požitveni tretji odmerek (36).

Starši otrok s KLB so kljub temu zadržani do cepljenja otrok s covid-19 cepivom, saj kar dve tretjini vprašanih nista prepričani, ali bi želeli otroke cepiti ali so do cepljenja odklonilni. Slednji so odklonilni tudi do ostalih cepljenj v otroštvu (37).

PSIHOLOŠKI DEJAVNIKI

Pandemija COVID je s strogimi ukrepi in omejitvami botrovala poslabšanju duševnega zdravja med otroki in mladostniki (38). Omejitve z zaprtjem šol so pomembno vplivale na otroke, pri čemer moramo omeniti, da so se splošna priporočila glede obiskovanja pouka za otroke s KLB v Evropi zelo razlikovala že znotraj posameznih držav (39). Kronično bolni otroci z ledvično boleznijo so že sicer večkrat odsotni od pouka zaradi zdravstvenih težav. Tako na primer zaskrbljenost zaradi pandemije covid-19 pri otrocih s KLB v Turčiji ni bila pomembno večja kot pri zdravih otrocih, a je bila v prvih mesecih pandemije pri obeh skupinah otrok relativno visoka (40).

ZAKLJUČEK

Po razpoložljivih podatkih so otroci okužbo s SARS-CoV2 do sedaj prebolevali relativno ugodno in z blagim potekom. Pri otrocih s KLB lahko bolezen poteka v težji obliki, predvsem če so pomembno imunsko oslabljeni. Stroge omejitve glede druženja in šolanja so verjetno glede na potek bolezni neupravičene, saj lahko otroke varno zaščitimo s preventivnimi ukrepi v smislu doslednega upoštevanja higienskih ukrepov in cepljenja.

LITERATURA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33.
- World Health Organisation. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19; 2020 [Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Worldometer. COVID live – coronavirus statistics-[Internet]. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1663–5.
- Karun A, Kaur RJ, Charan J, Murti K, Ramesh M, Ravichandiran V, et al. Impact of COVID-19 on antimicrobial resistance in paediatric population: a narrative review. *Curr Pharmacol Rep*. 2022; 1–11.
- Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, Kumari C, Kaur G, Kumar S, et al. COVID-19 mechanisms in the human body what we know so far. *Front Immunol*. 2021; 12: 693938.
- Gupta S, Malhotra N, Gupta N, Agrawal S, Ish P. The curious case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. *J Pediatr*. 2020. 222: 258–9.
- Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatrics*. 2021; 149: e2021053418.
- Taytard J, Prevost B, Schnuriger A, Aubertin G, Berdah L, Bitton L, et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant causes an unprecedented surge in children hospitalizations and distinct clinical presentation compared to the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant. *Front Pediatr*. 2022; 10: 932170.
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdige KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021; 100: S1–76.
- Weaver DJ, Somers MJG, Martz K, Mitsnefes MM. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 2319–30.
- Novljan G. Dializno zdravljenje otrok in mladostnikov s končno ledvično odpovedjo. *Med Razgl*. 2005; 44: 315–37.
- Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1999–2009.
- Boenink R, Astley ME, Huijben JA, Stel VS, Kerschbaum J, Ots-Rosenberg M, et al. The ERA registry annual report 2019: summary and age comparisons. *Clin Kidney J*. 2022. 15: 452–72.
- Aubert O, Yoo D, Zielinski D, Cozzi E, Cardillo M, Dürr M, et al. COVID-19 pandemic and worldwide organ transplantation: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2021; 6: e709–19.
- Zavod RS za presaditve organov in tkiv Slovenija-transplant. Daj življenju priložnost [zloženko]. Ljubljana: Slovenija-transplant; 2021.
- Novljan G. Presaditev ledvice kot sodobno zdravljenje otrok s končno ledvično odpovedjo. *Med Razgl*. 2005; 44: 339–54.
- Fox TG, Naliescu C. Vaccinations in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 579–91.
- Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tönshoff B, Schaefer F, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. 4: e17–8.
- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancella L, Carducci F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4: 653–61.
- Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2020; 52: 345–53.
- Marlais M, Wlodkowski T, Al-Akash S, Ananin P, Bandi VK, Baudouin V, et al. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases. *Arch Dis Child*. 2021; 106: 798–801.
- Melgosa M, Madrid A, Álvarez O, Lumberras J, Nieto F, Parada E, et al. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 1521–4.
- Schwierzeck V, König JC, Kühn J, Mellmann A, Correa-Martínez CL, Omran H, et al. First reported nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a pediatric dialysis unit. *Clin Infect Dis*. 2021; 72: 265–70.
- Mastrangelo A, Morello W, Vidal E, Guzzo I, Annicchiarico Petruzzelli L, Benetti E, et al. Impact of COVID-19 pandemic in children with CKD or immunosuppression. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16: 449–51.
- Basalely A, Brathwaite K, Duong MD, Liu D, Mazo A, Xie Y, et al. COVID-19 in children with kidney disease: a report of 2 cases. *Kidney Med*. 2021; 3: 120–3.
- Krishnasamy S, Mantan M, Mishra K, Kapoor K, Brijwal M, Kumar M, et al. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37: 849–57.
- Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, Anjan S, Reynolds JM, Kittipibul V, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev*. 2021; 35: 100588.
- Coca A, Burbulla C, Centellas-Pérez FJ, Pérez-Sáez MJ, Bustamante-Munguira E, Ortega A, et al. Outcomes of COVID-19 among hospitalized patients with non-dialysis CKD. *Front Med*. 2020; 7: 615312.
- Menon S. Acute kidney injury in nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2018. 6: 428.
- Shen Q, Wang M, Che R, Li Q, Zhou J, Wang F, et al. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 1351–7.
- Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Vaquera SM, Mantecón CJJ, Useche G, et al. Safety and immediate humoral response of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease patients: the SENCOCAC study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; gfab313 [Online ahead of print].
- Hou Y-C, Lu K-C, Kuo K-L. The efficacy of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease and kidney transplantation patients: a narrative review. *Vaccines* 2021; 9: 885.
- Mehta N, Shah S, Paudel K, Chamlagain R, Chhetri S. Safety and efficacy of coronavirus disease-19 vaccines in chronic kidney disease patients under maintenance hemodialysis: a systematic review. *Health Sci Rep*. 2022; 5: e700.
- Kermond RF, Ozimek-Kulik, JE, Kim, S, Alexander SI, Hahn D, Kesson A, et al. Immunologic response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2022 [Online ahead of print].
- Nacionalni inštitut za javno zdravje. Cepljenje proti covidu-19 - za strokovno javnost; 2022 [Internet]. [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/cepljenje-proti-covid-19-za-strokovno-javnost>.
- Wang C-S, Doma R, Westbrook AL, Johnson J, Anderson EJ, Greenbaum LA, et al. Vaccine attitudes and COVID-19 vaccine intention among parents of children with kidney disease or primary hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2022; S0272-6386(22)00720-X.
- Oliveira JMD, Butini L, Pauletto P, Lehmkuhl KM, Stefani CM, Bolan M, et al. Mental health effects prevalence in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *World Evid-Based Nu*. 2022; 19: 130–7.
- Schild R, Hopf L, Loos S, Oh J, Levchenko E. Heterogeneous recommendations for school attendance in children with chronic kidney diseases during the COVID-19 pandemic in Europe. *Front Pediatr*. 2021; 9: 646595.
- Erfidan G, Özyurt G, Arslansoyu-Çamlar S, Özdemir-Şimşek Ö, Başaran C, Alaygut D, et al. Is coronavirus pandemic-related anxiety higher in children with chronic kidney disease than healthy children? *Pediatr Int*. 2021; 64: e14887.

Avtor za dopisovanje:

asist. Sonja Golob Jančič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: sonja.golob.jancic@gmail.com

BOLNICA S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO: PRIKAZ PRIMERA

A PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: CASE REPORT

Tadej Petek^{1,2}, Nataša Marčun Varda^{1,2}

¹Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

²Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

V prispevku opisujemo primer 16-letne deklice, pri kateri so na sistematskem pregledu ugotovili zvišane vrednosti ledvičnih retentov in normocitno anemijo. V anamnezi je navajala mesec dni trajajočo splošno utrujenost in zaspanost. V laboratorijskih izvidih smo ugotavljali kronično ledvično bolezen (KLB) IV. do V. stopnje (serumski kreatinin 420 $\mu\text{mol/l}$, sečnina 17 mmol/l) z oceno glomerulne filtracije približno 15 ml/min/1,73 m^2 . Prisotni so bili zapleti KLB, in sicer zmerna normocitna anemija z znižanimi zalogami železa, zvišan intaktni paratiroidni hormon, hipovitaminoza D3, blaga hiperfosfatemija in mejna hipokalcemija. V kislinsko-bazičnem ravnovesju je izstopala metabolna acidoza. Prisotna je bila blaga proteinurija. Imunološke preiskave so bile negativne. Ultrazvočna preiskava sečil je pokazala spremenjen ledvični parenhim s slabšo kortikomedularno diferenciacijo in posamezne hiperehogene spremembe v papilah medule. Z magnetnoresonančno (MR) angiografijo ledvičnega žilja smo izključili sum na zožitev v poteku ledvičnih arterij, z nativno MR preiskavo ledvic pa smo ugotavljali zabrisano kortikomedularno diferenciacijo. Ledvična biopsija je pokazala intersticijsko fibrozo s tubulno atrofijo, na posameznih glomerulih pa perikapsulno fibrozo. Na meji med sredico in skorjo so bile vidne kronične nespecifične spremembe z difuzno razširitvijo intersticija in blago do zmerno vnetno infiltracijo. Spremembe so bile glede na klinično sliko skladne z nefronoftizo. V izvidu genetskega diagnosticiranja sekvenciranja naslednje generacije smo našli spremembe, eno izmed njih verjetno patogeno v prid nefronoftizi. Uvedli smo podporno zdravljenje KLB in deklico redno ambulantno sledili. Trenutno je klinično urejena, nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi zaenkrat še ne potrebuje.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, anemija, mladostnica, nefronoftiza, ciliopatije.

ABSTRACT

In this paper, we describe the case of a 16-year-old girl who was diagnosed with elevated renal function markers and normocytic anaemia on a routine screening examination. She reported a one-month history of general fatigue and sleepiness. Chronic kidney disease (CKD) grade IV–V was diagnosed on laboratory evaluation (serum creatinine 420 $\mu\text{mol/l}$, urea 17 mmol/l) with an estimated glomerular filtration rate of approximately 15 ml/min/1.73 m^2 . Laboratory markers of complications of CKD were present: moderate normocytic anaemia with decreased iron stores, elevated intact parathyroid hormone, hypovitaminosis D3, mild hyperphosphataemia and borderline hypocalcaemia. Metabolic acidosis and mild proteinuria were also detected. Immunological tests were negative. Ultrasound examination of the urinary tract showed altered renal parenchyma with impaired corticomedullary differentiation and individual hyperechoic changes in the medullary papillae. Magnetic resonance (MR) angiography of the renal vessels ruled out suspected narrowing of the renal arteries, and native MR examination of the kidneys revealed blurred corticomedullary differentiation. Renal biopsy showed interstitial fibrosis with tubular atrophy and pericapsular fibrosis on individual glomeruli. Chronic non-specific changes with diffuse interstitial dilatation and mild to moderate inflammatory infiltration were seen at the corticomedullary junction. Given the clinical presentation, the changes were consistent with nephronophthisis. Three changes were found in the next-generation sequencing, one of which was probably pathogenic and spoke in favour of nephronophthisis. CKD supportive therapy was introduced, and she was followed regularly on an outpatient basis. She is doing well and, at present, still does not require renal replacement therapy.

Key words: chronic kidney disease, anaemia, adolescent girl, nephronophthisis, ciliopathies.

UVOD

Akutna ledvična okvara (ALO) pri otrocih je pomembna z vidika sprememb vrednosti serumskega kreatinina in dušičnih retentov, elektrolitskih motenj in acidoze ter motenj v tekočinskem ravnovesju. Pogosteje uporabljeni pediatrični definiciji ALO sta pediatrična pRIFLE (*angl.* risk, injury, failure, loss of kidney function, end-stage kidney disease) in modificirana različica AKIN (*angl.* Acute Kidney Injury Network), prilagojena s strani KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Obe definiciji opredeljujeta ALO glede na porast vrednosti serumskega kreatinina in/ali spremembe v minutnem izločanju urina. Z zgodnjim prepoznavanjem in čim prejšnjim zdravljenjem ALO lahko preprečimo napredovanje bolezni in razvoj kronične ledvične bolezni (KLB), ki jo časovno opredeljujejo vsaj tri mesece trajajoče spremembe (1). KLB pri otrocih in mladostnikih pomembno poveča stopnjo obolevnosti in stopnjo smrtnosti, dolgoročne posledice pa se izrazijo zlasti v povečani srčno-žilni ogroženosti, slabši rasti in prehranjenosti ter slabšem kognitivnem razvoju in bremenu kronične bolezni (2).

V prispevku opisujemo primer bolnice, pri kateri so na sistematskem pregledu ugotovili zvišane vrednosti ledvičnih retentov in normocitno anemijo. Ob razširjeni diagnostični obravnavi, vključno z ledvično biopsijo, smo postavili sum na nefronoftizo. Prispevek je zanimiv primer diagnosticiranja in zdravljenja mladostnice s KLB IV. do V. stopnje ter podaja iztočnice za obravnavo bolnikov s KLB v klinični praksi.

PRIKAZ PRIMERA

Šestnajst let stara deklica je bila napotena v nefrološko obravnavo zaradi anemije in akutno ugotovljene ledvične okvare. V družini o težavah sečil niso poročali. Babica in teta po mamini strani sta imeli težave s ščitnico, več družinskih članov je bilo slabokrvnih. Bila je plod normalno potekajoče nosečnosti, rojena s porodno težo 3650 g in porodno dolžino 51 cm. Po rojstvu je razvila nekonjugirano hiperbilirubinemijo in potrebovala zdravljenje s fototerapijo. Zgodnji otrokov razvoj je potekal normalno. Opravili so kirurški poseg zaradi hipertrofije žrelnice, pri starosti 8 let pa je bila hospitalizirana zaradi bolečin v trebuhu in driske, a vzroka bolezni niso razjasnili. Zaradi slabokrvnosti ni bila zdravljena.

Teden dni pred sprejemom je pri deklici na sistematskem pregledu primarna pediatrija ugotovila normocitno anemijo z vrednostjo hemoglobina (Hb) 76 g/L, hematokrita 0,23, povprečnega volumna eritrocitov (MCV) 83 fl in eritrocitov $2,8 \times 10^{12}/L$. Vrednosti trombocitov in levkocitov

sta bili normalni. Izvid seča je na testnem lističu prikazal zgolj blago proteinurijo (testni listič 1+) z normalno relativno gostoto, nitritni test pa je bil negativen, brez eritrociturije ali levkociturije v urinskem sedimentu.

Na dan sprejema je pri izbrani pediatrijni opravila kontrolne laboratorijske preiskave, ki so pokazale vztrajno normocitno anemijo s Hb 76 g/L in vrednostjo retikulocitov $16 \times 10^9/L$. Sedimentacija eritrocitov (SR) je bila blago povišana in je znašala 31 mm/h, vrednost C-reaktivnega proteina je bila nizka (1 mg/dl). V diferencialni krvni sliki ni bilo odstopanj. Pomembno so izstopale povišane vrednosti ledvičnih retentov: sečnina 17,8 mmol/L (zgornja referenčna vrednost (ZRV) 7,5 mmol/L) in serumski kreatinin 420 $\mu\text{mol/L}$ (ZRV 41 $\mu\text{mol/L}$), ocena glomerulne filtracije približno 15 ml/min/1,73 m².

Anamnestično je v zadnjem mesecu navajala utrujenost in zaspanost. Težave so bile bolj izrazite ob telesnem naporu, saj zaradi bolečin v nogah ni več zmogla pohodov z vzponi. Tek in tekočinski vnos sta bila primerna, mikcije in defekacije so bile redne. Sprememb na urinu ali blatu ni opazala. Menoragije ali metroragije ni navajala. Ob pregledu je bila normotenzivna, mejno tahikardna s srčno frekvenco 100/min, afebrilna. Vidni so bili podočnjaki, tipna je bila nekoliko izrazitejša ščitnica. Trebuh je bil palpatorno mehak in neboleč. Koža in sluznice so bile blede. Po sprejemu je zaradi simptomatske anemije z vrednostjo Hb 70 mg/dl (MCV 82 fl) prejela transfuzijo koncentriranih eritrocitov in nato še dva odmerka intravenskega pripravka železa, saj sta bila serumsko železo (Fe) z vrednostjo 4,3 $\mu\text{mol/L}$ (spodnja referenčna vrednost (SRV) 5,0 $\mu\text{mol/L}$) in feritin z vrednostjo 5 $\mu\text{g/L}$ (SRV 20 $\mu\text{g/L}$) pomembno znižana.

Deklici smo odvzeli kri za razširjene laboratorijske preiskave: hemogram z razmazom, koagulogram in zapiralni čas, delež shizocitov, vzorec blata na prisotnost okultne krvavitve, SR, specifična protitelesa IgE na najpogostejše prehranske in inhalatorne alergene, ščitnične hormone, hepatogram in bilirubin ter lipidogram in albumin. Ledvični retenti so bili povišani (sečnina 20,3 mmol/L in kreatinin 436 $\mu\text{mol/L}$), urat 432 $\mu\text{mol/L}$ (ZRV 295 $\mu\text{mol/L}$), cistatin C 3,5 mg/L (ZRV 1,1 mg/L), ocena glomerulne filtracije približno 15 ml/min/1,73 m² in očistek kreatinina 16 ml/min/1,73 m². Imunološki panel protijedrnih protiteles (ANA), proticitoplazmatskih protiteles (ANCA) in protiteles proti dvojni vijačnici (anti-dsDNA) je bil negativen. Vrednosti frakcij komplementa C3 in komplementa C4 ter anti-streptolizinskega titra so bile normalne.

V izvidu seča pomembnejših odstopanj od normalnih vrednosti nismo potrdili. Od serumskih elektrolitov sta izstopali zgolj blaga hiperfosfatemija 1,6 mmol/L

(ZRV 1,55 mmol/l) in mejna hipokalcemija 2,1 mmol/l (SRV 2,1 mmol/l), z močno zvišano vrednostjo intaktnega paratiroidnega hormona 984 ng/l (ZRV 65 ng/l) pa smo izključili diagnozo ALO v prid pomembni KLB. Vrednost vitamina D je bila znižana. V kislinско-bazičnem ravnoesju je izstopala metabolna acidoza z vrednostjo pH 7,31 (SRV 7,36) in HCO₃ 18 mmol/l (SRV 22 mmol/l). V zbirku 24-urnega seča je bila prisotna blaga do zmerna proteinurija 0,54 g/dan. Bakteriološke preiskave urina so bile negativne. Urinsko presejalno testiranje ni pokazalo prisotnosti psihoaktivnih substanc. V seču so bile nespecifično povišane številne aminokisline (prolin, hidroksiprolin, glicin in številne druge). Opisane vrednosti so govorile v prid KLB IV. do V. stopnje. Odposlali smo vzorec krvi za genetske preiskave.

Ultrazvočna preiskava (UZ) sečil je pokazala spremenjen ledvični parenhim s slabšo kortikomedularno diferenciacijo in posamezne hiperehogene spremembe v papilah medule. Postavljen je bil sum na spremembe v ledvičnem žilju. Magnetnoresonančna (MR) angiografija ledvičnega žilja ni prikazala prepričljivih zožitev v poteku glavnih arterij, z nativno MR preiskavo ledvic pa smo ugotavljali povsem zabrisano kortikomedularno diferenciacijo.

Pristopili smo k ledvični biopsiji, ki je pokazala kronične nespecifične spremembe na vseh delih nefrona. Deloma je bila prisotna subkapsularna intersticijska fibroza s tubulno atrofijo, na posameznih glomerulih pa perikapsularna fibroza (sekundarne spremembe). Tudi na meji med sredico in skorjo so bile vidne kronične nespecifične spremembe z difuzno razširitvijo intersticija in blago do zmerno vnetno infiltracijo. Imunsko kompleksnih sprememb ledvičnih telesc nismo ugotavljali. Spremembe so bile glede na klinične podatke skladne z nefronoftizo, ki dotlej še ni bila potrjena z genetskimi preiskavami.

Ob korekciji anemije smo pri dekletu uvedli podporno zdravljenje z rekombinantnim eritropoetinom, kalcitriolom in natrijevim hidrogenkarbonatom. Uvedli smo dieto z omejitvijo fosfata, prejela je navodila s strani dietetičarke. Zaradi diagnoze KLB v otroštvu je opravila razbremenitveni pogovor s klinično psihologinjo. Zaradi fotosenzitivnega dermatitisa je opravila konziliarni pregled pri pediatru alergologu in dermatologinji, ob postavitvi diagnoze KLB pa tudi oftalmološki pregled očesnega ozadja, ki je bil normalen.

Po uvedbi zdravljenja smo dekletu redno ambulantno sledili. V rednem zdravljenju je prejela dodatek natrijevega hidrogenkarbonata, železov (II) sulfat, kalcitriol in analog humanega eritropoetina (darbopoetin alfa) subkutano na 2–3 tedne glede na vrednosti hemograma. Nekaj težav je imela z upoštevanjem pravil hipofosfatne

diete s posledično mejnimi vrednostmi serumskega fosfata. Svetovali smo bolj strogo dieto in povečali odmerke kalcitriola. V izvidu genetskega diagnosticiranja sekvenciranja naslednje generacije (angl. next-generation sequencing, NGS) smo prepoznali tri spremembe, izmed njih verjetno tudi patogeno, ki je govorila v prid nefronoftizi. V zadnjih tednih smo pričeli pogovore o nadomestnem ledvičnem zdravljenju in ji na dializnem oddelku predstavili posamezne metode, opravlja pa tudi preiskave za umestitev na listo za presaditev ledvice.

RAZPRAVLJANJE

Nefronoftiza sodi v skupino ledvičnih ciliopatij, tj. bolezni, ki so posledica mutacij v genih, ki kodirajo cilije. Negibiljive (primarne) cilije služijo celici pri koordinaciji molekularne signalizacije, proteinski homeostazi in avtofagiji, vključno z ubikvitin-proteasomskim sistemom, pri določanju polarosti in pri drugih funkcionalnih nalogah (3,4). Med ledvične ciliopatije fenotipsko vključujemo nefronoftizo, cistično ledvično bolezen (avtosomno dominantno in recesivno obliko) in nekatere druge ciliopatije s prizadetostjo ledvic (3).

Nefronoftiza je avtosomno recesivna bolezen z značilnim napredujočim kroničnim tubulointersticijskim nefritisom, ki vodi v KLO v drugem desetletju življenja (juvenilna oblika) ali pred petim letom starosti (redkejša, infantilna oblika). Juvenilna oblika nefronoftize predstavlja 5–10 % primerov KLO pri otrocih. Nekoč so bolezen opredeljevali kot sorodno medularni cistični ledvični bolezen, a se za razliko od nefronoftize deduje avtosomno dominantno, KLO pa nastopi po 40. letu starosti (5). Pojavnost (incidenca) juvenilne nefronoftize so na Finskem ocenili na 0,13/10.000 živorojenih otrok (5), kar glede na slovensko rodnoost pomeni približno en otrok na 4 leta.

Pri juvenilni obliki se prvi simptomi poliurije in polidipsije zaradi slabše koncentracijske sposobnosti ledvic izrazijo običajno med četrtem in šestim letom starosti. Ob začetku bolezni je stopnja glomerulne filtracije še normalna. Značilen je urin nizke osmolarnosti (prvi jutranji vzorec < 400 mOsm/kg), ki se po dajanju dezmopresina ne poveča. Možna je ledvična izguba natrija s posledičnima hiponatremijo in hipovolemijo. Opisujejo tudi upočasnjeno hitrost rasti v povezavi s kronično dehidracijo in kasneje ledvično insuficienco. Hematurija in proteinurija sta odsotni ali zgolj minimalni. Vrednosti krvnega tlaka so pri juvenilni obliki običajno normalne, pri infantilni obliki pa povišane (6). Pozni simptomi kronične in napredujoče ledvične okvare vključujejo anemijo, metabolno acidozo, slabost, neješčnost in oslabelost. KLO nastopi pri približno 13. letu starosti, v redkih primerih pa šele v odraslosti (5). V našem

primeru je bolnica kazala znake ledvične okvare IV. do V. stopnje in sekundarne zaplete KLB, tj. anemijo, sekundarni hiperparatiroidizem s hipokalcemijo in hiperfosfatemijo, metabolno acidozo in hipovitaminozo D.

Ultrazvočna preiskava bolnikov z juvenilno nefronoftizo je lahko normalna z običajno velikostjo ledvic. Pogosta najdba je hiperehogenost ledvičnega parenhima z izgubo kortikomedularne diferenciacije v začetnih fazah in s kasnejšim razvojem majhnih medularnih cist (5). Ob sumu na nefronoftizo za izključitev jetrne fibroze opravimo elastografijo jeter (7). Pri naši bolnici smo ugotavljali slabšo kortikomedularno diferenciacijo in posamezne medularne hiperehogene spremembe.

Patohistološke najdbe svetlobnega mikroskopiranja vključujejo znake pomembne tubulne okvare z atrofičnimi tubuli in skupki razširjenih ali kolabiranih tubulov. Značilna je homogena ali večplastna zadebelitev tubulne bazalne membrane ali celo njen razpad. Čeprav opisane spremembe tubulne bazalne membrane niso specifične, so mnogo bolj izražene kot pri drugih tubulnih boleznih ledvic. Visoko specifična najdba je skokovit preskok različnih oblik tubulne okvare v posameznih delih pripravka. V ledvičnem intersticiju je prisotna zmerna do huda skleroza z redkimi vnetnimi celicami. Glomeruli so običajno normalni z možno sekundarno prizadetostjo v smislu glomeruloskleroze ob napredovali bolezni (5). V bistvu gre torej pri nefronoftizi za nepravilen razvoj ledvičnih tubulov ter za intersticijsko vnetje in fibrozo (8). V našem primeru smo ugotavljali kronične nespecifične spremembe na vseh delih nefrona, deloma subkapsularno intersticijsko fibrozo s tubulno atrofijo, na posameznih glomerulih pa perikapsulno fibrozo. Intersticijski je kazal znake blage vnetne infiltracije.

Zunajledvične spremembe, predvsem na očeh, jetrih, kosteh in osrednjem živčevju, so prisotne pri 10–20 % primerov bolnikov. Pigmentni retinitis se pojavlja v sklopu Senior-Løkenovega sindroma, cerebelarna ataksija pa pri sindromu Joubert. Opisali so okulomotorno apraksijo tipa Cokan, duševno manjrazvitost, anomalije kosti in jetrno fibrozo. Situs inversus in ventrikularni septum defekti so povezani z juvenilno obliko bolezni.

Genetski vzroki nefronoftize so le delno pojasnjeni. Približno 70 % primerov je idiopatskih. Do zdaj so opredelili mutacije vsaj 25 različnih genov, večinoma v povezavi z nefrocistinskim proteinskim kompleksom (nefrocistini). Gen za nefrocistin 1 (NPHP1) je najpogostejše mutiran gen in vzrok približno 20 % primerov nefronoftize (4). Zunajledvično prizadetost si molekularnogenetsko razlagamo s skupnim proteinskim izražanjem primarnih cilij v različnih tkivih. Številni nefrocistini so lahko vpleteni

v enako signalno pot, pomembnih pa je več signalnih poti, npr. Wnt (*angl.* wingless) in Hedgehog (9). Razvoj metod sekvenciranja naslednje generacije je doprinesel k odkritju novih mutiranih genov in bo v prihodnje še pospeševal razkrivanje genetske heterogenosti nefronoftize (10). Korelacija genotip-fenotip je ob veliki heterogenosti bolezni težavna. Mutacije ciliarnih genov so povezane z različnimi fenotipskimi vzorci. Ker z alelno heterogenostjo posameznega genskega lokusa ne moremo razložiti fenotipske variabilnosti, sklepajo, da je vzrok dvogensko ali trialelno dedovanje (11).

Tabela 1: Klinične značilnosti nefronoftize.

	Infantilna oblika	Juvenilna oblika	Adolescentna/odrasla oblika
Starost ob kronični ledvični odpovedi (mediana v letih)	1 leto	13 let	19 let
Klinične manifestacije	Potterjeva sekvenca, huda ledvična okvara v prvih letih življenja, huda hipertenzija	okrnjena koncentracijska sposobnost ledvic, natriureza s hipovolemijo in hiponatremijo, KLB (anemija, upočasnjena rast), proteinurija (napredovala bolezen), normalen krvni tlak	podobno kot juvenilna oblika
UZ ledvic	povečani ledvici, velike kortikalne ciste, odsotnost medularnih cist	normalni ali manjši hiperehogeni ledvici s kortikomedularnimi cistami in slabšo kortikomedularno diferenciacijo	podobno kot juvenilna oblika
Histologija ledvice	tubulna atrofija, običajno brez sprememb tubulne bazalne membrane, intersticijska fibroza, cistična razširitev zbiralc, povečani ledvici	tubulna atrofija, prekinitev tubulne bazalne membrane, ciste na kortikomedularnem spoju, difuzna intersticijska fibroza s kroničnim vnetjem	podobno kot juvenilna oblika
Zunajledvična prizadetost	jetrna fibroza, težke okvare srčnih zaklopk ali septum defekti, ponavljajoče se bronhialne okužbe	degeneracija mrežnice, aplazija vermisa cerebeluma, pareza pogleda, jetrna fibroza, skeletne motnje	podobno kot juvenilna oblika
Tipični geni	NPHP2/INVS, NPHP3, NPHP12/TTC21B/JBTS11, NPHP14/ZNF423, NPHP18/CEP83	vsi geni NPHP, razen NPHP2/INVS	NPHP3, NPHP4, NPHP9/NEK8

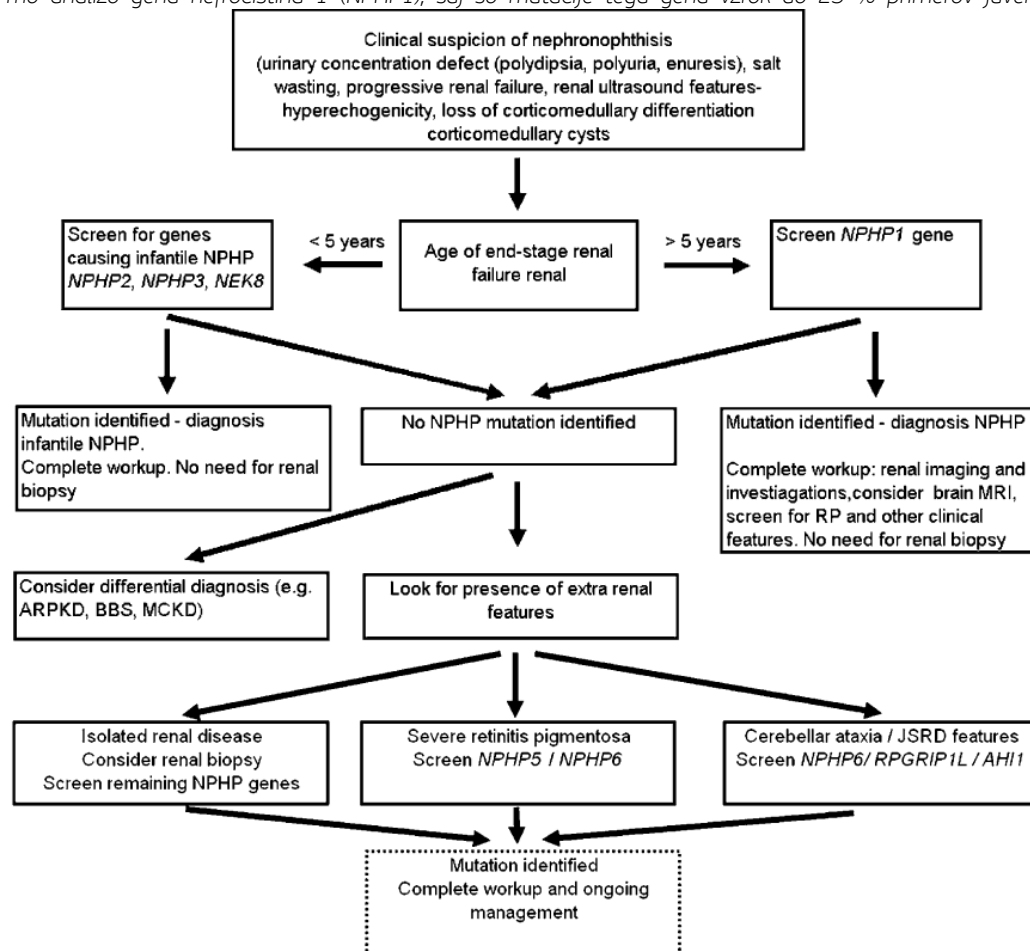
Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen; UZ – ultrazvočna preiskava; NPHP – nefrocistin.

Klinična obravnava bolnika s sumom na ledvično ciliopatijo torej obsega natančno anamnezo, klinični pregled in iskanje znakov zunajledvične prizadetosti, slikovne preiskave, genetsko testiranje s posvetovanjem in po potrebi ledvično biopsijo (10). Ob sumu na nefronoftizo s klinično sliko okrnjene koncentracijske sposobnosti ledvice, izgubo soli, hiperechogenostjo ledvičnega parenhima, zabrisanostjo kortikomedularne diferenciacije in/ali kortikomedularnimi cistami Simms s sod. (12) v genetsko-diagnostičnem algoritmu sprva predlaga analizo gena NPHP1 in ob prisotnosti mutacije razširitev preiskav za iskanje zunajledvične prizadetosti (MRI možganov, pregled očesnega ozadja), biopsija ledvice pa takrat ni potrebna. Ob odsotnosti mutacije gena NPHP1 je potrebno usmerjeno iskati znake zunajledvične prizadetosti (pigmentni retinitis, cerebelarna ataksija) in pretehtati druge možne diagnoze (npr. avtosomno recesivna oblika policistične bolezni ledvic, Bardet-Biedlov sindrom, medularna cistična ledvična

bolezen). Ob izolirani ledvični prizadetosti pridejo v poštev ledvična biopsija in razširjene genetske preiskave mutacij genov policistinov (Slika 1).

Zdravljenje nefronoftize je ob odsotnosti specifičnega zdravljenja zgolj podporno s poudarkom na upočasnitvi napredovanja KLB, nadzorom nad zapleti KLB in spodbujanjem otrokove rasti. V končni fazi ledvične odpovedi je metoda izbire nadomestnega ledvičnega zdravljenja presaditev ledvice, saj se bolezen na presadku ne ponovi (11). Glede medikamentoznih pristopov, ki so v fazi razvoja, se postavlja vprašanje, ali raziskave usmeriti v ledvične ciste ali v omejevanje fibroze (13). Z uporabo tolvaptana, antagonist vazo-presinskih V2-receptorjev, je v klinični raziskavi pri bolnikih z avtosomno dominantno policistično ledvično boleznijo in nizko vrednostjo GFR uspelo upočasniti cistično rast ledvice in zmanjšanje ledvične funkcije (13), kar daje obete za uporabo pri bolnikih

Slika 1: Diagnostični algoritem obravnave nefronoftize. Pri bolnikih, starejših od 5 let in s sumom na nefronoftizo, opravi-mo analizo gena nefrocistina 1 (NPHP1), saj so mutacije tega gena vzrok do 25 % primerov juvenilne nefronoftize. Povzeto po (5).



Legenda: NPHP – nefrocistin; ARPKD – avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic; BBS – Bardet-Biedlov sindrom; MCKD – medularnocistična ledvična bolezen; RP – pigmentni retinitis; JSRD – sindrom Joubert in sorodne motnje; NEK8 – serin/treonin proteinska kinaza; gen RRGRIPL – angl. retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1-like gene; gen AHI1 – angl. Abelson helper integration site 1 gene.

z nefronoftizo. Na živalskem modelu je kemoterapevtik paklitaksel v nizkih odmerkih izkazal ugodne učinke pri zdravljenju ledvične fibroze. Stokman s sod. podaja pregled farmakoterapevtskih in gensko usmerjenih pristopov (14), a opozarja, da trenutno zdravljenja, ki bi vplivalo na potek bolezni, še ni.

Pomemben je doprinos angleško-danskega konzorcija KOUNCIL (*angl. kidney-oriented understanding of correcting ciliopathies*), ki združuje pediatrične nefrologe, klinične genetike, molekularne biologe in bioinformatike pri iskanju novejših pristopov obravnave ciliopatij, tudi na področju nefronoftize (15). Pri naši bolnici smo po popravni anemije pričeli podporno zdravljenje KLB z rekombinantnim eritropoetinom, s pripravkom železa, z uvedbo kalcitriola in kalcijevega karbonata ter s korekcijo metabolne acidoze z natrijevim hidrogenkarbonatom in hipofosfatno dieto.

Zgodnja prepoznavna bolnikov z nefronoftizo je pomembna za njihovo sledenje in za ohranjanje ledvične funkcije. Podatki kažejo, da je ledvična okvara ob odkritju bolezni običajno že prisotna (5). Dejavniki, ki vpliva na njeno pozno odkrivanje, je tudi seč značilno nizke osmolarnosti (< 400 mOsm/kg), ki ob pričetku bolezni otežuje odkritje blage tubulne proteinurije s testnim lističem. Podobno se pri otrocih z znaki ledvične okvare in minimalnimi spremembami v sedimentu kažejo ledvična displazija, medularna cistična ledvična bolezen, avtosomno recesivna in dominantna policistična ledvična bolezen, refluksna nefropatija, hiperoksalurija, Dentova bolezen, oligomeganeftonija in nefropatija izjemne nedonošenosti (16). Izrazito slabo povednost urinskega presejanja pri ugotavljanju nefronoftize slikovito opisuje japonski primer bolnice, pri kateri z letnim presejalnim testiranjem urinskega sedimenta niso odkrili posebnosti. Šele po dveh letih težav s hujšanjem in splošno oslabelostjo so postavili diagnozo pomembna KLB v sklopu nefronoftize. Avtorji prispevka dodajajo, da bi z meritvijo specifične teže urina v kombinaciji z B2-mikroglobulinom lahko izboljšali občutljivost presejalnega testiranja (16).

ZAKLJUČEK

V prispevku smo opisali primer bolnice s KLB IV. do V. stopnje, ugotovljene na sistematskem pregledu srednješolcev. Z laboratorijskimi, slikovnimi, patohistološkimi in genetskimi preiskavami smo diagnosticirali nefronoftizo in uvedli podporno zdravljenje KLB. Z rednim ambulantnim vodenjem nam uspeva ohranjati stabilno ledvično stanje in splošno zdravje ter tako podaljševati interval do potrebe po nadomestnem ledvičnem zdravljenju.

LITERATURA

1. Selewski DT, Symons JM. Acute kidney injury. *Pediatr Rev.* 2014; 35: 30–41.
2. Massengill SF, Ferris M. Chronic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Rev.* 2014; 35: 16–29.
3. Devlin LA, Sayer JA. Renal ciliopathies. *Curr Opin Genet Dev.* 2019; 56: 49–60.
4. Santoni M, Piva F, Cimadamore A, Giulietti M, Battelli N, Montironi R, et al. Exploring the spectrum of kidney ciliopathies. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10: 1099.
5. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2333–44.
6. Crnobrnja M. Dedne cistične bolezni ledvic. In: Marčun Varda N, ed. II. pediatrična nefrološka šola. Redke bolezni ledvic. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2020. p. 63–8.
7. Žerdin M. Vloga radiologa pri obravnavi pediatričnih bolnikov z motnjo v homeostazi tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega stanja. In: Marčun Varda N, ed. III. pediatrična nefrološka šola. Motnje v homeostazi tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega stanja. Maribor: Univerzitetni klinični center Maribor; 2021. p. 115–28.
8. Kopač M. Prirojene nepravilnosti sečil pri otrocih. *Zdrav Vestn.* 2015; 84: 59–69.
9. Wolf MT. Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27: 201–11.
10. Renkema KY, Stokman MF, Giles RH, Knoers NV. Next-generation sequencing for research and diagnostics in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014; 10: 433–44.
11. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: a review of genotype-phenotype correlation. *Nephrology (Carlton).* 2018; 23: 904–11.
12. Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 406–16.
13. Slaats GG, Lilien MR, Giles RH. Nephronophthisis: should we target cysts or fibrosis? *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 545–54.
14. Stokman MF, Saunier S, Benmerah A. Renal ciliopathies: sorting out therapeutic approaches for nephronophthisis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 653138.
15. Renkema KY, Giles RH, Lilien MR, Beales PL, Roepman R, Oud MM, et al. The KOUNCIL Consortium: from genetic defects to therapeutic development for nephronophthisis. *Front Pediatr.* 2018; 6: 131.
16. Hirano D, Fujinaga S, Ohtomo Y, Nishizaki N, Hara S, Murakami H, et al. Nephronophthisis cannot be detected by urinary screening program. *Clin Pediatr (Phila).* 2013; 52: 759–61.

Avtor za dopisovanje:

Tadej Petek, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: tadej.petek@ukc-mb.si

SREČANJE SO OMOGOČILI

Organizacijski odbor IV. pediatrične nefrološke šole v Mariboru
se najlepše zahvaljuje za pomoč pri organizaciji navedenim podjetjem:

SWIXX BIOPHARMA

PFIZER

FERRING PHARMACEUTICALS

BAUSCH & LOMB

STADA

CHIESI SLOVENIJA

TIK

KYOWA KIRIN

MEDISTAR

IZGLEDA KOT RAHITIS,
VENDAR NE ODGOVARJA NA ZDRAVLJENJE RAHITISA



Napotite k specialistu pediatrične endokrinologije.

Imate bolnika, pri katerem kljub zdravljenju rahitisa ni pričakovanega izboljšanja?

Lahko je tudi nizke rasti¹⁻⁵, ima zobne abscese¹⁻⁵, anomalije lobanje¹⁻³, bolečine v kosteh, sklepih ali mišicah¹⁻⁴, ali hipofosfatemijo¹⁻⁵.

Za postavitev diagnoze in zgodnje zdravljenje, napotite brez odlašanja.

1. Haffner D et al. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435–455. 2. Beck-Nielsen SS et al. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:58.
3. Skrinar A et al. *J Endocr Soc* 2019;3:1321–1334. 4. Lo SH et al. *Qual Life Res* 2020;29:1883–1893.
5. Carpenter TO et al. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381–1388.

Samo za strokovno javnost.

Kyowa Kirin Pharma s.r.o.

Senovazne namesti 992/8 | 110 00 Praga 1 | Češka republika | Telefon: +420 283 882 904
O neželjenih dogodkih je treba poročati: e-mail: kki-cee-pv-longtermhold@kyowakirin.com

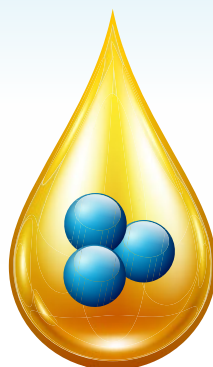
Kyowa KIRIN

KKI/CEE/XLH/0321 03/2022

DESODROP[®]

MEDICINSKI PRIPOMOČEK

OFTALMOLOŠKA RAZTOPINA za odrasle in otroke



DESODROP se uporablja kot podpora:

- kot del profilakse pred operacijo in po njej (npr. katarakta, intravitrealne injekcije itd.). Uporaba je priporočljiva tri dni pred operacijo;
- v primeru vnetnih bolezni roženice (keratitis) in veznice (konjunktivitis), vključno z okužbami (z bakterijami, virusi, glivicami);
- pri zdravljenju z antibiotiki, pri odraslih in otrocih.

