

# Przewlekła choroba nerek u dzieci

Dilys A. Whyte, MD,  
Richard N. Fine, MD

Autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

**Cele:** Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Zdefiniować przewlekłą chorobę nerek.
2. Zaplanować szczepienia ochronne u chorego przygotowywanego do przeszczepienia nerki.
3. Ocenić wzrost i rozwój dziecka z przewlekłą chorobą nerek oraz zalecić odpowiednie postępowanie w przypadku ich opóźnienia.
4. Omówić ryzyko i korzyści przeszczepienia nerki, w tym wady i zalety przeszczepienia jej od dawcy żywego i od zmarłego.

## Wprowadzenie

Przed 2002 r. określenia przewlekła niewydolność nerek używano w odniesieniu do chorych z postępującym upośledzeniem czynności nerek, za które uznawano wartość wskaźnika przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate, GFR) mniejszą niż 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Przewlekła choroba nerek (PChN) jest nowym terminem zaproponowanym przez National Kidney Foundation Kidney Disease and Outcome Quality Initiative (KDOQI) w celu klasyfikowania wszystkich chorych, u których upośledzenie czynności nerek trwa co najmniej 3 miesiące i towarzyszy mu lub nie zmniejszona wartość GFR, a także wszystkich chorych, u których wartość GFR wynosząca mniej niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące, z czym współlistnie lub nie uszkodzenie czynności (miąższu) nerek. Grupa KDOQI wyróżniła też pięć stopni PChN:

- Stopień 1: uszkodzenie nerek z prawidłową lub zwiększoną wartością GFR (>90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stopień 2: niewielkie zmniejszenie wartości GFR (60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stopień 3: umiarkowane zmniejszenie wartości GFR (30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stopień 4: poważne zmniejszenie wartości GFR (15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Stopień 5: niewydolność nerek (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub konieczność dializowania).

Wartości GFR, służące określeniu stopnia PChN, są odpowiednie dla dzieci w wieku powyżej 2 lat, ponieważ u młodszych dzieci są one mniejsze z uwagi na trwające dojrzewanie nerek. Dzieci z PChN mogą zgłaszać się do lekarza z powodu złożonych problemów dotyczących wzrostu, stanu odżywienia, zaburzeń elektrolitowych, osteodystrofii nerkowej, niedokrwistości, zaburzeń odporności, nadciśnienia tętniczego i w związku z przeszczepieniem nerki.

## Przyczyny

Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3 na 1 000 000. Najczęstszymi przyczynami jej występowania w tej grupie wiekowej są wady urologiczne (~30-33%) oraz glomerulopatie (~25-27%), które łącznie odpowiadają za rozwój ponad 50% opisywanych przypadków schyłkowej niewydolności nerek u dzieci. Wśród innych ważnych przyczyn wymienia się wrodzone nefropatie (~16%) oraz hipodysplazję i dysplazję nerek (~11%). Pochodzące z 2006 r. dane North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies dostarczyły bardzo zbliżonych informacji (tab. 1). Wiele jest też podobieństw histologicznych wśród PChN wywołanych różnymi przyczynami. Wśród wspólnych mechanizmów odpowiedzialnych za ich powstawanie są procesy swoistego uszkodzenia komórek, działanie czynników wzrostowych oraz czynników metabolicznych. Wszystkie te mechanizmy ostatecznie mogą powodować albo częściowe ustąpienie zmian, albo dodatkowe stwardnienia (bliznowacenie) miąższu nerek.

## Zaburzenia wzrastania

Jednym z głównych powikłań PChN u dzieci jest opóźnienie wzrastania. Nasilenie zaburzeń wzrastania koreluje z wiekiem, w jakim pojawiła się PChN. Na ich powstanie składa się wiele czynników, w tym nieadekwatna czynność hormonu wzrostu (growth hormone),

GH) i insulinopodobnego czynnika wzrostu I (insuline-like growth factor-I, IGF-I), zaburzenia stanu odżywienia, równowagi kwasowo-zasadowej oraz mineralizacji kości.

Wiek, w którym występuje PChN, koreluje ze stopniem opóźnienia wzrastania, ponieważ dzieci z prawidłową czynnością nerek osiągają jedną trzecią swojego ostatecznego wzrostu w ciągu pierwszych 2 lat po urodzeniu. Dane potwierdzają słuszność uwzględniania we współczesnym leczeniu metod służących przyspieszeniu wzrostu niemowląt i małych dzieci z PChN, ale mimo optymalnego postępowania większość z nich nadal nie osiąga „genetycznie zakodowanego” wzrostu.

Hormon wzrostu wydzielany jest przez przedni płat przysadki, a proces ten regulują czynniki uwalniający GH i somatostatyna. W mechanizmie sprzężenia zwrotnego odgrywają rolę stężenia krążących GH i IGF-I. Większość puli IGF-I występuje w postaci związanej z białkami, ale wykazano, że wolne frakcje IGF-I pośredniczą w wielu czynnościach GH, m.in. pobudzają liniowy wzrost kości, wpływają też w pewnym stopniu na warunki hemodynamiczne w nerkach. Hormon wzrostu działa bezpośrednio nie tylko na kości, ale i na inne tkanki ciała. Upośledzenie czynności nerek powoduje zwiększenie stężenia GH z uwagi na zmniejszenie jego eliminacji przez nerki, jednak pomimo podwyższonego stężenia GH utrzymuje się prawidłowe pulsacyjne uwalnianie tego hormonu.

Uważa się, że oporność na GH i IGF-I także przyczynia się do opóźnienia wzrastania. Przyczyn oporności na GH jest najprawdopodobniej wiele. Niektóre badania wykazały zwiększenie stężenia GH w surowicy chorych na PChN, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia receptorów dla GH. Inną przyczyną może być nieprawidłowe pobudzenie aktywności inhibitorów wewnątrzkomórkowych, swoistych supresorów przekazywania sygnałów drogą cytokin (supressors of cytokine signaling, SOCS). Białka SOCS mogą zmieniać fosforylację receptorów GH, przyczyniając się tym samym do ich oporności.

Również oporność na IGF-I wydaje się mieć wiele przyczyn. U chorych z PChN ogólne stężenie immunoreaktywnego IGF jest prawidłowe, ale stężenie bioreaktywnego IGF zmniejsza się o około 50%. Stężenie białek wiążących IGF, z których dotychczas zidentyfikowano sześć, zwiększa się w przebiegu niewydolności nerek i wiążąc się z IGF-I, białka te najprawdopodobniej hamują jego działanie, zapobiegając wiązaniu się IGF-I z właściwym mu receptorem. Do oporności na IGF-I mogą się też przyczyniać pewne zaburzenia szlaku sygnałowego przemian zachodzących poza receptorem dla IGF-I, do których dochodzi pod wpływem niewydolności nerek.

U dzieci z PChN stwierdzono również zmniejszenie stężeń innych hormonów wpływających na wzrost i rozwój w okresie dojrzewania, takich jak hormon luteinizujący, osoczowa frakcja testosteronu oraz wolny testosteron. Odgrywają one zasadniczą rolę w nagłym przyspieszeniu rozwoju i wzrastania w okresie dojrzewania.

TABELA 1. Częstość przyczyn przewlekłej choroby nerek u dzieci

Rozpoznanie	Częstość występowania
Uropatia zaporowa	22%
Wrodzony brak/niedorozwój/dysplazja nerek	18%
Kłębuszkowe zapalenie nerek	~10%
Ogniskowe stwardnienie kłębuszków nerkowych	~9%
Nefropatia refluksowa	8%

Dane za North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2006.

U dzieci z PChN leczenie zaburzeń wzrastania polega początkowo na uzupełnieniu niedoborów żywieniowych i przywróceniu równowagi kwasowo-zasadowej. Jeśli opóźnienie wzrostu utrzymuje się pomimo osiągnięcia tych warunków – rozpoczyna się terapię GH. Powoduje ona pewien wyrównawczy skok wzrostowy i dzięki temu wiele dzieci z PChN osiąga ostatecznie wzrost mieszczący się w zakresie normy dla wieku. Większość dzieci w wieku przedpokwitaniowym zaczyna rosnąć po zastosowaniu wstępnego leczenia w dawce 0,05 mg/kg/24 h podawanej podskórnie. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań mających na celu wyjaśnienie, czy dzieci w wieku dojrzewania płciowego także wymagają leczenia GH.

### Odżywianie

U dzieci z PChN dochodzi do zaburzeń odżywiania i niedoborów białka z takich powodów, jak jadłowstręt, nudności i wymioty w przebiegu mocznicy, a także nieprawidłowe odczuwanie smaku. Szczególnie małe dzieci potrzebują odpowiedniej podaży kalorii w celu zapewnienia wzrostu. Konieczne jest też zapewnienie właściwej podaży białka umożliwiającej utrzymanie równowagi azotowej i zachowanie beztłuszczowej masy ciała. Niektórzy chorzy mogą wymagać dodatkowego żywienia przez sondę (złębniak nosowo-gardłowy) lub gastrostomię, jeśli odżywianie doustne nie zapewnia osiągnięcia właściwej masy ciała i wzrostu. Nadmierna podaż białka może jednak powodować tzw. hiperfiltrację (nadmiernie przesączanie kłębuszkowe), nasilając uszkodzenie mięszu nerek. Badania wykorzystujące mikropunkturę wykazały zwiększenie wartości GFR po obciążeniu aminokwasami na skutek zmniejszenia oporu w tętniczkach doprowadzających kłębuszków nerkowych.

Na zjawisko hiperfiltracji wpływ mają także prostaglandyny, których działanie zmienia napięcie ściany naczyniowej. Wykazano ostatnio, że nadmiar aminokwasów powoduje zwiększenie stężenia prostaglandyn. Na podstawie badań osób dorosłych uważa się, że ograniczenie podaży białka zwalnia progresję zmian chorobowych w nerkach, nie potwierdzono jednak takiego wpływu tego postępowania u dzieci. Należy podkreślić, że zmniejsze-

nie podaży białka do 0,8-1,1 g/kg/24 h nie wpływa niekorzystnie na wzrost.

Ponieważ podczas dializowania dochodzi do utraty wielu witamin, dzieci leczone tą metodą wymagają uzupełnienia witamin w diecie, zwłaszcza kwasu foliowego, pierwiastków śladowych i witamin z grupy B.

Dla niemowląt i dzieci z PChN opracowano specjalne wysokoenergetyczne odżywki o małej zawartości elektrolitów. Dostępne są też odżywki przeznaczone dla starszych dzieci poddawanych dializie, których żywienie nie jest właściwe lub obserwuje się u nich niedobór masy ciała albo wzrostu.

### Zaburzenia elektrolitowe

Przyczyną rozwoju kwasicy metabolicznej u chorych na PChN jest nadmierne zmniejszenie wchłaniania zwrotnego przesączonych dwuwęglanów, zmniejszenie syntezy amoniaku w nerkach, zmniejszenie kwaśności płynu cewkowego oraz ograniczenie wydzielania poddających się miareczkowaniu kwasów. Zmniejszeniu GFR poniżej 50% wartości prawidłowej towarzyszy zmniejszenie wchłaniania zwrotnego dwuwęglanów, które jest przyczyną układowej kwasicy prowadzącej do nadmiernego rozkładu białek i wypłukiwania wapnia z kości. Czynniki te upośledzają wzrost kości u dzieci chorujących na PChN.

Celem leczenia jest utrzymanie stężeń dwuwęglanów w surowicy w granicach 20-22 mEq/l (20-22 mmol/l). Uzupełnianie dwuwęglanów polega na podawaniu suplementów dwuwęglanu sodu lub leków wiążących fosforany. Większość dostępnych leków tego typu zawiera składową zasadową, np. węglan wapnia.

Jednym z powikłań PChN jest hiperkaliemia. U osób ze zdrowymi nerkami wchłanianie zwrotne potasu zachodzi w cewce bliższej oraz pętli Henlego, zaś wydzielanie sięgającej 90% puli dobowej podaży potasu następuje w cewce dalszej. W miarę postępu choroby nerek cewki dalsze nadal czynnych nefronów ciągle wydzielają potas. Zwiększone stężenie aldosteronu również nasila wydzielanie potasu, pobudzając wymianę sodowo-potasową w nerkach i okężnicy. Przyczyną rozwoju hiperkaliemii jest nadmierna zawartość potasu w diecie

przekraczająca wydajność mechanizmów kompensujących lub przyjmowanie leków zmieniających wydzielanie potasu (spironolaktonu, amylorydu lub inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę). W tabeli 2 wymienio sposoby leczenia hiperkaliemii.

Nadmiar potasu pojawia się też u dzieci z PChN, wykazuje jednak skłonność do występowania u chorych z wadami cewek nerkowych, obserwowanymi np. w przebiegu zespołu Fanconiego.

### Osteodystrofia nerkowa

Prawidłowo działające nerki utrzymują równowagę wapniową, fosforową i magnezową. W przebiegu PChN występują hipokalcemia i hiperfosfatemia. Prawidłowa nerka pośredniczy w konwersji 25-dihydroksywitamiны D<sub>3</sub> do 1,25-dihydroksywitamiны D<sub>3</sub> stymulowanej przez hipokalcemię, uwalnianie parathormonu (PTH) oraz zmniejszone spożycie fosforanów w diecie. PTH jest rozkładany w nerkach i przez nie usuwany.

W chorobach nerek zmniejsza się wytwarzanie 1,25-dihydroksywitamiны D<sub>3</sub> oraz wchłanianie wapnia w jelicie i rozwija hipokalcemia. Taki przebieg zdarzeń powoduje z kolei zwiększenie wytwarzania PTH. Wpływ PTH jest jednak niewielki z uwagi na małe stężenia witamiны D i fosforanów w surowicy (chore nerki nie wydzielają fosforanów), a także zahamowanie aktywności receptorów PTH. Może dojść do zaburzeń mineralizacji kości, a następnie złamań i włóknistego zapalenia kości (rycina).

Wtórna nadczynność przytarczyc wpływa też na wzrastanie, a nerkowa osteodystrofia prawdopodobnie zaburza wzrost chrząstek z powodu nieprawidłowej mineralizacji kości i zwłóknienia chrzęstnych powierzchni kości.

Występujące u dzieci chorych na PChN zmiany kostne wymagają intensywnego leczenia. Dostępnymi postaciami suplementów witamiны D są: dihydrotachysterol (DHT), 25-hydroksywitamiны D<sub>3</sub> (kalcyfediol), 1- $\alpha$ -hydroksywitamiны D<sub>3</sub> i 1,25-dihydroksywitamiны D<sub>3</sub> (kalcytriol) (tab. 3). Dzieciom dializowanym z powodu PChN podaje się parikalcytol, nową dożylną postać wita-

TABELA 2. Leczenie hiperkaliemii

Lek	Dawka	Możliwe działania niepożądane
Dwuwęglan sodu	$((0,6 \times \text{masa ciała}) \times [\text{zapotrzebowanie na dwuwęglany} - \text{aktualne stężenie dwuwęglanów}]) \div 2$ 0,5-1 mEq/kg dożylnie przez 1 h	Może powodować hipokalcemię
Glukonian wapnia (10%)	0,5-1 ml/kg dożylnie przez 5-15 minut	Zaburzenia rytmu serca
Glukoza z insuliną	Glukoza 0,5 g/kg z insuliną 0,1 j./kg dożylnie przez 30 min	Hipoglikemia
Sól sodowa sulfonianu polistyrenu	1 g/kg/dawkę doodbytniczo lub doustnie	Może powodować zaparcia lub biegunki
Agoniści receptorów $\beta$ -adrenergicznych	5-10 mg w aerozolu	Tachykardia, nadciśnienie tętnicze

miny D. Wybierając właściwy preparat witaminy D, należy uwzględniać tak ważne czynniki, jak wiek chorego, zdolność do połykania tabletek oraz to, czy chory jest poddawany hemodializie, czy dializie otrzewnowej. DHT, a także kalcytriol, można podać w postaci roztworu, łatwo przyjmowanego doustnie przez niemowlęta. Dożylny preparaty witaminy D, takie jak parikalcytol i dokserkalcyferol (występujący również w postaci doustnej), stosuje się zwykle u chorych hemodializowanych, aby zapewnić jego właściwe podawanie i zmniejszyć liczbę leków podawanych doustnie.

Leczenie witaminą D rozpoczyna się zwykle wtedy, gdy u dziecka rozwija się PChN 3 stopnia. Dawkę miareczkuje się w zależności od powrotu stężenia fosforanów w surowicy do wartości prawidłowych dla wieku oraz wartości PTH do górnej granicy wartości prawidłowych dla wieku.

Leczenie hiperfosfatemii polega na podawaniu w czasie posiłku związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, co zwiększa wydalanie fosforanów. Na ogół stosuje się związki wapnia, np. węglan lub octan wapnia, a także inne, niezawierające wapnia leki wiążące fosforany. U dzieci należy unikać związków wiążących fosforany zawierających glin z uwagi na możliwość zatrucia glinem, pojawiającą się w przebiegu niewydolności nerek. Dieta dzieci chorych na PChN powinna zawierać mało fosforanów.

### Niedokrwistość

Przyczyną niedokrwistości występującej w przebiegu PChN jest niedostateczne wytwarzanie erytropoetyny przez chore nerki lub niedobór żelaza. Z definicji niedokrwistość jest to zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub stężenia hemoglobiny poniżej wartości prawidłowej dla osoby zdrowej. Dane dotyczące chorobowości, umiarkłości i jakości życia, pochodzące z KDOQI, sugerują, że u dzieci z PChN ważne jest utrzymanie wartości hematokrytu w granicach 33-36% (0,33-0,36) oraz stężenia hemoglobiny w granicach 11-12 g/dl (110-120 g/l).

Przed wprowadzeniem rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny chorym z PChN przetaczano krew w celu



RYCINA. Zniekształcenie budowy ciała w przebiegu osteodystrofii nerkowej.

zwiększenia wartości hematokrytu. Powodowało to nie tylko ekspozycję chorych na rozmaite zakażenia, ale również ekspozycję i uczulenie na antygeny ludzkich limfocytów, co zwiększało ryzyko odrzucania przeszczepu nerki po transplantacji. Wraz ze zmniejszaniem się stopnia niedokrwistości poprawia się rozwój poznawczy dzieci, czynność serca oraz tolerancja wysiłku oraz zmniejsza umiarkłość.

Jak już podano, przyczyną niedokrwistości jest niedostateczne wytwarzanie erytropoetyny przez chore nerki lub niedobór żelaza. Utrata apetytu sprawia, że dieta nie wystarcza, aby dzieci chore na PChN zdołały uzupełnić niedobór żelaza. Konieczne jest rozpoczęcie leczenia że-

TABELA 3. Analogi witaminy D

Analog	Dawka wstępna
1,25-dihydroksywitamina D <sub>3</sub> (kalcytriol)	0,01-0,05 µg/kg/24 h doustnie (<3 r.ż.) 0,25-0,75 µg/24 h (>3 r.ż.) Miareczkowanie dawki w celu utrzymania prawidłowych stężeń PTH
1,25-dihydroksywitamina D <sub>3</sub> (alfakalcydol)	0,25-0,5 µg/24 h doustnie Miareczkowanie dawki w celu utrzymania prawidłowych stężeń PTH
Witamina D <sub>2</sub> (dihydrotachysterol)	
Witamina D <sub>2</sub> (dokserkalcyferol)	Dawki podawane doustnie lub dożylnie dostępne dla nastolatków i dorosłych
Syntetyczny analog witaminy D (parikalcytol)	0,04-0,1 µg/kg dożylnie 3 razy w tygodniu (>5 r.ż.)

PTH – parathormon

lazem w dawce 2-3 mg/kg/24 h elementarnego żelaza w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Żelazo należy przyjmować na pusty żołądek, unikając jednoczesnego stosowania leków wiążących fosforany, ponieważ wiążą one również żelazo.

Pozajelitowo żelazo podaje się chorym, u których utrzymuje się niedokrwistość lub nietolerującym żelaza podawanego doustnie. U chorych hemodializowanych jest to proste, mają bowiem zapewniony dostęp do żyły. Żelazo stosuje się dożylnie również u chorych poddawanych dializie otrzewnowej, jeśli nie reagują na doustną podaż żelaza lub nie przyjmują go zgodnie z zaleceniami.

Dzieciom chorym na PChN oraz leczonym dializą otrzewnową erytropoetynę podaje się podskórnie, natomiast hemodializowanym dożylnie. Stosuje się ją raz, dwa lub trzy razy w tygodniu. Wstępna dawka mieści się w granicach 30-300 j./kg/tydzień, zaś typowa dawka podtrzymująca to 60-600 j./kg/tydzień. Dawkę podtrzymującą dostosowuje się do oznaczanych co miesiąc stężeń hemoglobiny. Trwają badania poświęcone stosowaniu u dzieci darbepoetyny alfa, nowej formy erytropoetyny cechującej się dłuższym okresem półtrwania i wymagającej podawania co 2 tygodnie lub raz na miesiąc.

### Nadciśnienie tętnicze

U dzieci z PChN nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się wtedy, gdy podczas co najmniej trzech wizyt, przeprowadzonych w odstępach co najmniej tygodniowych, stwierdza się zwiększone wartości ciśnienia tętniczego krwi. Ustalając rozpoznanie, należy uwzględnić wiek dziecka, płeć oraz centyl wzrostu. Opierając się na tabelach lub wykresach przedstawiających prawidłowe wartości ciśnienia, wyłoniono następujące stopnie nadciśnienia tętniczego:<sup>1</sup>

1. Stan poprzedzający nadciśnienie tętnicze („przednadciśnieniowy”): średnie ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe mieści się w zakresie między 90 a 95 centylem dla wieku, płci i wzrostu
2. Nadciśnienie I stopnia: średnie ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe jest na poziomie 95 centyla dla wieku, płci i wzrostu lub nieco go przekracza
3. Nadciśnienie II stopnia: średnie ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe przekracza 95 centyl o ponad 5 mm Hg
4. Nadciśnienie wymagające pilnej interwencji: średnie ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe przekracza 95 centyl o ponad 5 mm Hg i występują objawy kliniczne, takie jak ból głowy, wymioty, napady drgawek lub encefalopatia

Poza ustaleniem przyczyny nadciśnienia tętniczego lekarz powinien co najmniej raz w roku kontrolować stan chorego, wykonując badanie echokardiograficzne, aby ocenić stan i czynność lewej komory serca. Leczenie ukierunkowane jest na uzyskanie poprawy czynności serca. U dzieci wymagających pilnej interwencji z powodu nadciśnienia tętniczego ciśnienie zmniejsza się lekami podany-

mi dożylnie lub szybko działającymi lekami doustnymi (nifedypina lub minoksydyl). (Informacje o wyborze sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego w artykule Felda i Coreya<sup>1</sup>).

### Szczepienia ochronne

Przygotowując dzieci z PChN do przeszczepienia nerki, należy dążyć do utrzymania ich stabilnego stanu. Szczepienia odgrywają ważną rolę w zmniejszaniu zagrożenia chorobowością i umieralnością z powodu zakażeń, przeciw którym opracowano szczepionki. Mimo że zgodnie z zasadami powinno się wykonać wszystkie niezbędne szczepienia zanim dojdzie do transplantacji nerki, z danych pochodzących z różnych ośrodków transplantacyjnych wynika, że 20-30% dzieci poddawanych transplantacji nie przeżyło wszystkich należnych szczepień. Ponieważ po transplantacji narządu nie powinno się stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, chorzy, którzy nie dokończyli cyklu takich szczepień przed zabiegiem, są obciążeni zwiększonym ryzykiem zachorowania na ospę wietrzną, odrę, nagminne zapalenie przyusznic (świnke) lub różyczkę.

Niestety, PChN może zmienić immunogenność dzieci i zaburzać sprawność ich układu odpornościowego. Dializy (otrzewnowa i hemodializa), zespół nerczycowy oraz mocznica niekorzystnie wpływają na układ immunologiczny. Podczas dializy usuwane są przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B, dlatego u dializowanych dzieci należy często sprawdzać miano tych przeciwciał.

Czas oczekiwania na przeszczepienie nerki niekorzystnie wpływa na schemat szczepień. Przed wpisaniem na listę biorców nerki od dawcy zmarłego dziecko musi przeżyć szczepienia według przyspieszonego schematu, aby uzyskać jakiś zakres uodpornienia przed przeszczepieniem. Na przykład przed planowanym przeszczepieniem przyszły biorca otrzymuje wstępne szczepienie przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej w wieku 9 miesięcy, w schemacie 2-3-miesięcznym.

Wszystkim dzieciom z PChN należy zapewnić pełną rutynową immunizację, również przeciw błonicy, tężcowi, *Haemophilus influenzae* typu B oraz odrze, śwince i różyczce. Powinny też być szczepione co roku przeciw grypie, a jeśli przed ukończeniem 2 r.ż. nie otrzymały 7-walentnej szczepionki przeciw dwoince zapalenia płuc, należy ją podać po osiągnięciu tego wieku. Odpowiedź na szczepienia jest u poszczególnych dzieci różnaita. Rzadko zachodzi konieczność stosowania szczepień przypominających. Należy rutynowo oznaczać miana przeciwciał. Nastolatki z PChN należy zaszczyć przeciwko meningokokom.

Jak już wspomniano, odpowiedź immunologiczna na szczepienie przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B wymaga częstej oceny i jeśli miano przeciwciał jest zbyt małe, należy zastosować szczepienie przypominające. Immunizacja dzieci z PChN przeciw zakażeniu tym

wirusem jest trudna, ponieważ niektóre z nich nie przestrzegają schematu szczepienia, ich przeciwciała są usuwane podczas dializ lub przyjmują leki wpływające na zdolność wytwarzania przeciwciał.

Istnieje niewiele przeciwwskazań do przeprowadzenia szczepień. Można je opóźnić u dzieci, które nagle lub ciężko zachorowały i podjąć po uzyskaniu poprawy stanu ich zdrowia. Żywych szczepionek nie należy stosować u chorych, którym ostatnio podano dożylnie immunoglobulinę lub inny lek zawierający przeciwciała w sytuacji istotnego niedoboru odporności.

Skuteczne przeprowadzenie wszystkich szczepień poprzedzających przeszczepienie nerki u dzieci z PChN wymaga częstych kontaktów między nefrologiem dziecięcym, zespołem transplantacyjnym i pediatrą rodzinnym.

### Przeszczepienie nerki

Jeśli u dziecka następuje progresja do schyłkowej niewydolności nerek, ostateczną metodą leczenia jest przeszczepienie nerki. Nerka może pochodzić od żyjącego krewnego, żyjącego dawcy niespokrewnionego lub zmarłego. Dzieci wpisane na listę oczekujących United Network for Organ Sharing (UNOS) mają pierwszeństwo w uzyskiwaniu nerki od dawców zmarłych. UNOS, założona w 1968 r. jako profesjonalna organizacja, utworzyła w 1977 r. Kidney Center, w którym opracowano komputerową bazę danych ułatwiającą dobór dawców i biorców narządów. Obecnie ośrodek narządów UNOS pracuje przez wszystkie dni w roku i przez całą dobę, celem usprawnienia procedur pobierania i alokacji narządów na terenie całego kraju (w Stanach Zjednoczonych).

Według danych pochodzących z North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies roczne przeżycie biorców nerek pochodzących od żywych dawców wynosi 92%, a 5-letnie przeżycie 85%. Roczne przeżycie biorców nerek pochodzących od dawców zmarłych wynosi 84%, a 5-letnie 77%.

Wskazaniem do przeszczepienia nerki u dziecka jest schyłkowa niewydolność nerek, ale u wielu z nich przeprowadza się ten zabieg z wyprzedzeniem, zanim zostaną poddane dializie. Dzieje się tak na prośbę rodziców lub na podstawie danych o lepszym rokowaniu u biorców, którzy przeżyli przeszczepienie wyprzedzające. W większości ośrodków rzadko przeszczepia się nerki dzieciom przed ukończeniem 6 miesięcy życia lub ważącym mniej niż 6 kg z uwagi na zwiększone ryzyko utracenia przeszczepu z powodu zakażenia, problemów technicznych lub odmiennej farmakokinetyki leków immunosupresyjnych. Na ogół biorcy mają ukończony rok życia i wagą co najmniej 10 kg.

Przeciwwskazań do przeszczepienia nerki jest niewiele. Jednym ze względnych przeciwwskazań jest nefropatia w przebiegu zakażenia wirusem nabytego ludzkiego niedoboru odporności (HIV), ponieważ zgodnie z pro-

tokolem postępowanie immunosupresyjne pogłębiłoby istniejące już zaburzenia odporności. Trwają badania oceniające wyniki i możliwości przeszczepienia nerki u dzieci z nefropatią w przebiegu zakażenia HIV. Innym względnym przeciwwskazaniem jest obecność (przed transplantacją) nowotworu złośliwego, wyniszczających chorób neurologicznych oraz możliwość nawrotu pierwotnych schorzeń, np. oksalozy. Mimo tych względnych przeciwwskazań można rozważyć przeszczepienie nerki w zależności od woli rodziców i stabilności stanu zdrowia biorcy.

Leki stosowane po przeszczepieniu nerki mają na celu zapobieganie odrzucaniu przeszczepu. Są wśród nich m.in. inhibitory kalcyneuryny, cyklosporyna i takrolimus, mykofenolan mofetylu oraz steroidy. Nowe protokoły skupiają się na ograniczeniu działań niepożądanych terapii steroidami.

Zaraz po przeszczepieniu największe obawy budzi możliwość odrzucania nerki lub zakażenie. Wystąpienie takich powikłań grozi utratą przeszczepu. Chorzy są starannie obserwowani przez zespół transplantologów we współpracy z zajmującymi się nimi nefrologami dziecięcymi. W okresie bezpośrednio po przeszczepieniu ważną rolę odgrywa staranna obserwacja przez pediatrę i jego współpraca ze specjalistami. Jeśli u biorcy nerki pojawia się gorączka (tj. temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), pediatra powinien go zbadać, wykonać badania laboratoryjne, takie jak posiewy krwi i moczu, pełna morfologia krwi oraz biochemia krwi, podać dożylnie antybiotyków o szerokim zakresie działania oraz skontaktować się z zespołem transplantologów i nefrologów.

Innym odległym powikłaniem jest nieprzestrzeżenie zaleceń dotyczących przyjmowania leków, mogące przyczynić się do wystąpienia przewlekłej reakcji odrzucania przeszczepu i jego utraty. Obawy pediatry budzą też zaburzenia wzrastania. Biorca, który nie rośnie prawidłowo, wymaga ponownej oceny i rozważenia leczenia GH.

### Podsumowanie

Przewlekła choroba nerek wpływa na wiele układów, w tym wydzielania wewnętrznego (przemiana wapniowo-fosforanowa, wzrost), krwiotwórczy, odpornościowy oraz sercowo-naczyniowy. Dzieci z PChN wymagają stałej i skoordynowanej opieki pediatry pierwszego kontaktu, nefrologa dziecięcego oraz lekarzy dziecięcych innych specjalności, aby zapewnić im wkroczenie w dorosłość w jak najlepszym stanie zdrowia.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No. 10, October 2008, p. 340: *Chronic Kidney Disease in Children*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez *Medical Tribune Polska*. AAP i *Medical Tribune Polska* nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i *Medical Tribune Polska* nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Piśmiennictwo

1. Feld LG, Corey H. Hypertension in childhood. *Pediatr Rev.* 2007;28:283–298; *Pediatrics po Dyplomie.* 2008;12(3):36–54.

## Zalecane piśmiennictwo

Fine RN, Whyte DA, Boydston I. *Conservative management of chronic renal insufficiency.* In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology.* 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:1291–1312

Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:917–930

Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplantation.* 2006;10:536–548

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;70:585–590

## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda, Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



Przewlekła choroba nerek (PChN) u dzieci – zależnie od stadium i przyczyny – wymaga różnego rodzaju postępowania. Część zadań diagnostyczno-terapeutycznych związana jest z odmianą pierwotnego schorzenia nerek, a w szczególnych przypadkach dolnego odcinka dróg moczowych. Oczywiście jest to, że postępowanie przyczynowe w przypadkach glomerulopatii przebiegających z dysfunkcją nerek jest odmienne od działań w przypadku zaburzeń czynności pęcherza i nefropatii odpływowej.

Druga grupa złożonych działań ma charakter uniwersalny i obejmuje tzw. renoprotekcję, czyli działanie farmakologiczne mające na celu spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek, następnie zwalczanie retencji fosforanów i jej skutków, normalizację kwasicy, zaburzeń jonowych, poprawę tempa wzrostu, zwalczanie niedokrwistości oraz zapewnienie szczepień ochronnych. W odpowiednim czasie, kiedy przewlekła choroba nerek osiąga stadium 4, trzeba zaplanować przyszłe leczenie nerkozastępcze i zdecydować, wspólnie z chorym i jego rodziną, czy wybieramy tzw. przeszczepienie wyprzedzające (pre-emptive transplantation), czy jeden z dwóch rodzajów dializoterapii.

Z doświadczenia praktyka-nefrologa wynika, że we wczesnych etapach choroby najtrudniejsze jest utrzymanie zalecanego reżimu dietetycznego. Znane są i normy, i odpowiednie zalecenia w tym zakresie, ale w praktyce okazuje się, że stosowanie się do nich jest – w przeważającej większości przypadków – niemożliwe na dłuższą metę. Wielokrotnie obserwuje się fakt „naglej” poprawy stężenia mocznika i kreatyniny w warunkach hospitalizacji u chorego z PChN w stadium 3 lub 4, u którego w warunkach domowych (i w trakcie wizyt ambulatoryjnych) postęp niewydolności nerek był ciągły oraz towarzyszyły mu klasyczne zaburzenia: hiperfosfatemia z hipokalcemią oraz kwasica z hiperkaliemią. Wszyscy

opiekunowie chorego zgodnie zapewniali o przestrzeganiu zaleceń i regularnym podawaniu leków. I nagle, po umieszczeniu chorego (z przyczyn medycznych) w szpitalu, przy faktycznym stosowaniu odpowiedniej diety i podawaniu leków pod kontrolą pielęgniarek – wiele zaburzeń „cudownie” się poprawia lub wręcz normalizuje. Jest to klasyczne zjawisko niesubordynacji chorego (lub jego rodziny), określane w nomenklaturze angielskiej jako non-compliance lub non-adherence. Jest ono najbardziej typowe u nastolatków. Jego skutki są szczególnie groźne po transplantacji nerki, kiedy dotyczy ono leków immunosupresyjnych, a zwłaszcza tych, które mają tzw. kosmetyczne objawy niepożądane (zmieniają wygląd chorego), czyli kortykosteroidów i cyklosporyny A.

Paradoksalnie najlepiej przestrzegane są zasady stosowania leków podawanych pozajelitowo, czyli erytropoetyny, żelaza i hormonu wzrostu. Leczenie erytropoetyną w ostatnich latach podlega modyfikacji. Leki z tej grupy stosowane są przede wszystkim podskórnie, a kolejne nowe preparaty, takie jak darbepoetyna lub glikol metoksypolietylenowy epoetyny  $\beta$ , są tak tworzone, że mogą być podawane raz na kilka tygodni. To ogranicza ważny dawniej problem bólu i dyskomfortu związanego z podawaniem leku 3 razy w tygodniu.

Niezależnie od potwierdzonych korzyści stosowania hormonu wzrostu u dzieci z PChN w wieku przedpokwitaniowym należy pamiętać, że jego stosowanie wymaga codziennych podskórnych wstrzyknięć, niekiedy przez kilka lat, a sama terapia może być obciążona występowaniem działań niepożądanych, zwłaszcza groźnych u chorych z niewyrównanymi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej. W tych przypadkach może dochodzić do złuszczenia głów kości udowych i ciężkich złamań. Tu ponownie należy podkreślić znaczenie przestrzegania zaleceń. Tego leczenia nie na-

leży powierzać rodzinie chorego, u którego stwierdza się skutki non-compliance.

Podstawową przyczyną późnych zgonów u chorych z PChN są powikłania naczyniowe – w tym u dzieci wylewy krwi do mózgu i niewydolność krążenia. Przyczyną tego zjawiska jest głównie źle kontrolowane ciśnienie tętnicze oraz postępujące zwapnienie naczyń tętniczych (arteriosclerosis). Podstawową przyczyną stwardnienia naczyń jest odkładanie złogów wapnia w ich ścianie, a głównym mechanizmem tego procesu jest utrzymywanie się nadmiernego iloczynu wapniowo-fosforanowego. Zwalczanie hiperfosfatemii jest jednym z najtrudniejszych zadań nefrologa dziecięcego i po raz kolejny przyczyną tej trudności jest non-compliance. Pacjenci nie akceptują ograniczeń dietetycznych (znalezienie smacznych produktów niezawierających dużej ilości fosforanów i wapnia jest trudne) i dodatkowo nie chcą w czasie posiłku przyjmować leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, niezależnie od tego, czy są to środki na bazie wapnia, lantanu czy żywicy sewelamerowej. Wszystkie występują w postaci albo dużych tabletek, albo w przypominającym kredę proszku (węgiel wapnia). To powoduje, że utrzymywanie prawidłowego stężenia fosforanów we krwi jest trudne. Planowane są próby kliniczne z użyciem nowych postaci tych leków, rozpuszczalnych w płynie.

Udana transplantacja nerki i dobra czynność przeszczepu pozwalają na czasowe złagodzenie wielu rygorów i eliminują konieczność stosowania takich leków, jak wiążące fosforany, erytropoetyna i (w części przypadków) hormon wzrostu. Niemniej w zamian chory musi przestrzegać innych zasad, co – jak już wspomniano – bywa także trudne.

Odrębnym problemem jest lęk pediatrów przed przeprowadzaniem szczepień ochronnych u dzieci z PChN. Nagminnym zjawiskiem są tak zwane zwolnienia ze szczepień. Jednym uzasadnionym problemem może być obawa przed wywołaniem nawrotu zespołu nerczycowego lub nieskutecznością szczepienia przy stosowanej z tego powodu immunosupresji. W tych przypadkach trzeba starannie wybrać moment do zaszczepienia (remisja, małe dawki leków). Nie ma natomiast żadnego usprawiedliwienia dla odraczania szczepień u dzieci z PChN o innym podłożu. Jak wspomniano w artykule, później – kiedy zbliża się konieczność kwalifikacji

do transplantacji nerki – trudno „nadgonić” stracony czas, a skuteczność szczepień u chorego w rozwiniętej mocznicy może być gorsza.

W podsumowaniu – współczesna farmakoterapia stosowana u dzieci z PChN oferuje wiele możliwości wyrównywania istotnych zaburzeń występujących w przebiegu tej choroby. Oddany do lektury czytelnika artykuł wymienia je szczegółowo i omawia zasady podawania i monitorowania leków. Należy jednak pamiętać, że przewlekła choroba nerek (jak sama nazwa wskazuje) stanowi duże wyzwanie dla lekarza prowadzącego ze względu na nieustającą konieczność przekonywania chorych do przyjmowania wielu leków i to po kilka razy dziennie. O ile nie odbywa się to regularnie – najdoskonalszy preparat nie będzie skuteczny, a leczenie może wywołać istotne powikłania.

### Zalecane piśmiennictwo

- Fine RN, Ho M, Tejani A. The contribution of renal transplantation to final adult height: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 951-956.
- Grenda R, Watson A, Vondrak K, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of tacrolimus-based therapy with or without basiliximab in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1666-1672.
- Grenda R. Ogólnoustrojowe skutki przewlekłej choroby nerek u dzieci. *Przegl Lek*. 2007;64 (3):101-102.
- Grenda R, Litwin M. *Leczenie niedokrwistości u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek Nefrologia dziecięca*, pod red. M. Sieniawskiej i T. Wysznińskiej. Wyd. OINPHARMA Sp. z o.o., Warszawa 2004 t. III s. 79
- Grenda R, Jakubowska-Winecka A. *Przewlekłe choroby nerek*. PZWL Warszawa, 2008.
- Grenda R. Specyfika zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci z niewydolnością nerek. W: *Praktyczny poradnik rozpoznawania i leczenia zaburzeń Ca-P u pacjentów z niewydolnością nerek*, pod red. B. Rutkowskiego i S. Czekalskiego. Lotos Poligrafia, Warszawa 2005:78- 92.
- Litwin M, Grenda R, Prokurat S, et al: Patient survival and causes of death on hemodialysis and peritoneal dialysis—single-center study. *Pediatr Nephrol*. 2001;16 (12):996-1001.
- Litwin M, Grenda R, Żurowska A, Zwolińska D. Leczenie nefroprotecyjne u dzieci. W: *Nefroprotekcja. Podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego*, pod red. B. Rutkowskiego, S. Czekalskiego i M. Myśliwca. Wyd. Czelej Lublin 2006:239-260.
- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2007 Annual Report (<http://spitfire.emmes.com/study/ped/ resources/annlrept2004.pdf>.)
- Rianthavorn P, Ettenger R. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipients; a clinician viewpoint. *Pediatr Transplant*. 2005;9:398-407.