



Pristup djetetu s kroničnom bubrežnom bolesti

Clinical Approach to the Child with Chronic Kidney Disease

Martin Ćuk¹ , Slaven Abdović¹

¹ Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST,
GLOMERULARNA FILTRACIJA,
RAST, RAZVOJ, PREHRANA

Keywords

CHRONIC KIDNEY DISEASE,
GLOMERULAR FILTRATION RATE,
GROWTH, DEVELOPMENT, NUTRITION

SAŽETAK. Kronična bubrežna bolest (KBB) u djece postaje sve veći javnozdravstveni problem. Pojavnost u dječjoj dobi je 12,1 na milijun djece. Najčešći uzroci KBB u djece su: kongenitalne anomalije (opstruktivna uropatija, refluksna nefropatija). Pravovremeno postavljanje dijagnoze i adekvatno liječenje te nutritivna potpora mogu odgoditi bubrežno nadomjesno liječenje. U članku će biti riječi o definiciji KBB, simptomima i liječenju.

SUMMARY. Chronic kidney disease represents a major health issue. The incidence is 12,1 per million children worldwide. The most frequent causes in the pediatric population are: CAKUT (obstructive uropathy, reflux nephropathy). If the diagnosis is made early, adequate treatment and therapy could prolongate the need for renal replacement therapy.

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja sve veći javnozdravstveni izazov kako u svijetu tako i u nas. Prema međunarodnim registrima incidencija je 12,1 na milijun djece¹. Za razliku od odraslih u kojih su najčešći uzorci hipertenzija i šećerna bolest, u djece su to prirođene anomalije kao što su opstruktivna i refluksna nefropatija, hipoplazija bubrega, cistične bubrežne bolesti itd.

KBB se definira se kao pad glomerularne filtracije (GFR) ispod 60 ml/min/1,73 m² (G3 stadij prema KDIGO smjernicama)², koji traje dulje od tri mjeseca ili postojanje abnormalnosti u nalazu mokraće kao što su na primjer (eritrociturija, proteinurija, ...), histološke abnormalnosti u bubregu te ultrazvučne ili druge abnormalnosti prema slikovnim pretragama koje također traju dulje od tri mjeseca uz urednu glomerularnu filtraciju (period od tri mjeseca nije primjenjiv za dojenčad mlađu od 3 mjeseca). Ovakva definicija, iako općeprihvaćena ima svojih manjkavosti, jer prema njoj u kroničnu bubrežnu bolest spada i manje odstupanje u ultrazvučnom nalazu kao npr. hidronefroza II. stupnja kao i dugotrajna proteinurija nefrotskih razmjera ili značajno niska glomerularna filtracija. Tijekom prve dvije godine dolazi do progresivnog sazrijevanja bubrežne funkcije te se definicija prema vrijednosti GFR u toj dobnoj skupini ne primjenjuje. U djece do dvije godine života smatra se da izuzev odstupanja u urinu i slikovnim pretragama bubrežna bolest postoji, ukoliko je uz normalnu prehranu potrebno aktivno liječenje elektrolitskih disbalansa, acidoze metaboličkih promjena koje zahvaćaju koštani sustav, hipervolemije, hipertenzije itd.

GFR prema ml/min/1,73 m²

G1 ≥ 90 normalna

G2 60–89 blago snižena

G3a 45–59 blago do umjereno snižena

G3b 30–44 umjereno do jako snižena

G4 15–29 jako snižena

G5 < 15 bubrežno zatajenje

Određivanje bubrežne funkcije

Glomerularna filtracija je prihvaćena kao najbolji pokazatelj bubrežne funkcije. Točno se određuje na temelju klirensa inulina, ioheksola ili DTPA. Nažalost, navedene metode nisu dostupne u svakodnevnoj praksi i tehnički su kompleksne. Stoga se najčešće upotrebljava serumska koncentracija kreatinina iz koje se računski određuje GFR^{4,5}. Serumsku koncentraciju kreatinina ovisi o dobi, tjelesnoj visini, tjelesnoj masi i o metodi kojom se određuje. Optimalno bi bilo koristiti enzimsku metodu umjesto Jaffeove. Stoga je potrebno znati kojom metodom je određena koncentracija kreatinina.

U posebnih skupina kao što su sportaši, preteli, potranjeni te oboljeli od miopatija preporučuje se izračunavanje GFR prema koncentraciji cistatina C. U zadnje vrijeme je došlo do korekcije Schwartzove metode kako bi se isključio bias na račun mišićne mase. Sve je više u upotrebi i tzv. (FAS – full age spectrum) korekcija koja je primjenjiva i na populaciju bez bubrežnog oštećenja⁴. Za napomenuti je kako Schwartzova metoda nije dobar izbor za procjenu GFR u zdrave populacije, jer je inicijalno kreirana prema vri-

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. Martin Ćuk, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1362-2418>

Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16,

e-pošta: martin.cuk@kdb.hr

jednostima kreatinina u djece s kroničnom bubrežnom bolesti stadija G2-G4⁵ i reproducibilna je kod stabilne koncentracije kreatinina. Putem različitih aplikacija ili na internetu postoje kalkulatori koji se mogu primjenjivati u svakodnevnoj praksi.

Bubreg ima tri glavne uloge: regulatornu, ekskretornu i endokrinu, a iz toga slijede i glavni poremećaji.

Poremećaj regulatorne funkcije bubrega (uremija, hipervolemija, hipertenzija, acidoza)

Regulatorna funkcija podrazumijeva održavanje sastava i volumena tjelesnih tekućina, održavanje acido-bazne ravnoteže i krvnog tlaka. U fazi bubrežnog zatajenja, bubreg ne može održati adekvatnu homeostazu te dolazi do retencija natrija i vode te stvaranja edema i posljedičnog nastanka hipertenzije koju je bez dijaliznog liječenja teško kontrolirati. Bolesnici u stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja su redovito u stanju hipervolemije koja se teško može riješiti konzervativno (ograničenjem soli i tekućine te diureticima), već je potrebna dijaliza. Metabolička acidoza se javlja zbog nedostatne reapsorpcije bikarbonatnih iona u tubulima. Metabolička acidoza doprinosi razvoju inzulinske rezistencije te posljedične intolerancije glukoze, doprinosi katabolizmu bjelancevina, pothranjenosti, a negativno utječe na linearan rast kostiju te doprinosi niskom rastu i osteoporozu.

Ekskretorna funkcija se može opisati na slijedeći način: filtriranjem plazme u glomerulima nastaje ultrafiltrat slobodan od bjelancevina koji prolazi kroz tubule gdje dolazi do reapsorpcije esencijalnih tvari i sekrecije neželjenih tvari – (najviše dušičnih spojeva koji nastaju razgradnjom bjelancevina, kao i kalija, fosfora,...), u slučajevima smanjenje koncentracije fosfora, kalcija magnezija i kalija zdravi bubreg će povećati njihovu reapsorpciju. U stadiju bubrežnog zatajenja postoji nemogućnost adekvatne eliminacije dušičnih spojeva koji nastaju kao rezultat razgradnje bjelancevina te dolazi do porasta koncentracije ureje i uremijskih toksina što za posljedicu ima neurokognitivne poremećaje, sklonost krvarenju, anoreksiju a može se razviti i perikarditis. Hiperkalijemija također nastaje u stadiju bubrežnog zatajenja. Važno je u toj fazi bolesti ograničiti unos kalija kako bi se izbjegle posljedice hiperkalijemije, od kojih je najopasniji poremećaj srčanog ritma, koji može dovesti do smrti. Ukoliko prehranom nije postignuta normokalijemija upotrebljavaju se vezači kalija kao na primjer kalcij-polistiren-sulfonat.

Poremećaj endokrine funkcije bubrega (anemija, bolest kostiju)

Endokrina funkcija podrazumijeva sintezu hormona kao što su eritropoetin, renin i kalcitriol. Anemija

se javlja zbog nedostatne sinteze eritropoetina te neadekvatnog unosa željeza, folne kiseline i B12 vitamina. Dodatno joj doprinosi i metabolička acidoza i pojačana sklonost krvarenju iz probavnog trakta zbog visoke koncentracije ureje koja usporava zgrušavanje krvi.

Liječenje anemije se provodi rekombinantnim eritropoetinom uz neizostavnu terapiju željezom (unos željeza hranom nije dostatan), a čiju adekvatnost procjenjujemo prema koncentraciji feritina.

U velikom broju slučajeva potrebna je i dodatna terapija folnom kiselinom i B12 vitaminom. Uz navedeno bubrezi su zaduženi za razgradnju i nekih metabolita i hormona kao što je prolaktin. Metabolička bolest kostiju nastaje zbog nekoliko čimbenika. Među najvažnijima je nedostatan unos kolekalciferola, naročito u dojenačkom razdoblju. Progresijom bubrežne bolesti javlja se i neadekvatna 1-hidroksilacija kolekalciferola 25(OH)D u kalcitriol 1,25(OH)D – aktivnu formu vitamina D. Manjak kalcitriola dovodi do smanjene apsorpcije kalcija iz probavnog sustava što dovodi do hipokalcijemije. Hiperfosfatemija (fosfatni spojevi također nastaju razgradnjom bjelancevina) nastaje zbog rezistencije tubula na paratiroidni hormon (PTH) uslijed uremije, što posljedično dovodi do slabog izlučivanja fosfata urinom. Hiperfosfatemija i hipokalcijemija pak dovode do pojačanog izlučivanja PTH te tako nastaje hiperparatiroidizam koji stimulira osteoklaste i dovodi do razgradnje kostiju – osteoporoze, a u djece koja rastu se razvija rahitis. Navedeni poremećaji se javljaju u početnim stadijima kronične bubrežne bolesti te je potrebna pravovremena intervencija i redovita kontrola Ca, P, alkalne fosfataze, PTH i vitamina D. Na PTH se može djelovati terapijom vitaminom D, ograničavanjem fosfora u prehrani, vezačima fosfora i dijalizom. Nadoknadom kolekalciferola potrebno je postići serumsku koncentraciju kolekalciferola od 75 nmol/L, a ukoliko i uz tu koncentraciju i nadalje perzistira hiperparatiroidizam, u terapiju se dodaje kalcitriol ili kalcidiol.

Ovisno o stadiju bubrežne bolesti i o tome je li započeta dijaliza ili ne, različite su ciljne vrijednosti PTH. Do početka dijaliznog liječenja preporučuje se da je koncentracija PTH oko gornje granice, a kada se započne s dijaliznim liječenjem koncentracija PTH ne bi smjela pasti ispod dvostruke gornje vrijednosti, jer to za posljedicu može imati nastanak adinamične kosti. Adinamična kost je posljedica prestanka aktivnosti osteoblasta i osteoklasta, odnosno prestanak stvaranja novog koštanog materijala – osteida. Za održavanje željene koncentracije PTH najbitnija je koncentracija fosfora u krvi. Ograničavanje fosfora u prehrani najčešće nije dovoljno da bi se normalizirala koncentracija fosfora te je potrebna i terapija "vezačima fosfora". Najčešće se upotrebljava kalcijev karbonat (CaCO₃), koji u kasnijoj fazi bolesti, s obzirom na sadržaj kalcija

i uz terapiju vitaminom D može dovesti do hiperkalcemije pa je često potrebno upotrijebiti vezače fosfora koji ne sadržavaju kalcij. Vezači fosfora se primjenjuju uvijek uz obroke.

Hiperparatireoidizam uzrokuje kalcifikacije krvnih žila te povećava smrtnost i od kardiovaskularnih bolesti.

Poremećaji rasta i razvoja

Normalan rast u djece se može podijeliti u tri faze ovisno o utjecaju pojedinih čimbenika na rast: dojenački (u kojoj dominira prehrana), djetinji (u kojoj dominira hormon rasta) i pubertet (u kojem dominiraju spolni hormoni).

U zdravoj se populaciji prelazak iz dojenačke u djetinju fazu rasta događa između šestog i dvanaestog mjeseca života. U djece s kroničnim bubrežnim zatajenjem taj se prijelaz događa kasnije – u dobi od druge do treće godine života³. Kronično bubrežno zatajenje također odgađa početak puberteta, štoviše pubertetski je zamah rasta kraćeg trajanja. Kako bi se na vrijeme primijetilo odstupanje u rastu, potrebno je redovito mjerenje opsega glave u djece do treće godine života, mjerenja tjelesne mase i visine te uvrštavanje u centilne krivulje i to dvostruko češće nego u zdravoj populaciji. Slijedom navedenoga, potrebna su 4 mjerenja u prvom mjesecu, 2 mjerenja do navršena 2. mjeseca, 1 mjerenje mjesečno do navršanih 18 mjeseci i nakon toga svaka 3 mjeseca do navršene 2. godine^{2,5,6,7}. Kako bi se osigurao adekvatan rast i razvoj potrebno je aktivno utjecati na unos energije i nutrijenata. Također važno je pravovremeno, ukoliko je osiguran adekvatan energetska unos započeti terapiju hormonom rasta kako bi se spriječilo znatno zaostajanje u visini, a što prije omogućilo u onih u kojih je potrebna transplantacija primanje odraslog bubrega.

Indikacije za liječenje rekombinantnim humanim hormonom rasta su: GFR < 75 ml/min/1,73 m², brzina rasta < -2 SD ili visina < -1,88 SD, izostanak malignih bolesti, zadovoljene suportivne mjere koje mogu utjecati na rast, učinjeni nalazi.

Čimbenici koji utječu na prehranu

Ovisno o stupnju bubrežnog zatajenja kao i o njegovom uzroku prisutni su različiti poremećaji hranjenja. Ukoliko je uzrok kroničnom bubrežnom zatajenju opstruktivna/refluksna nefropatija koja za čestu komplikaciju ima sekundarni nefrogeni dijabetes insipidus, tada je adekvatan kalorijski unos otežan uzimanjem velikih volumena tekućine kako bi se spriječila dehidracija. U bolesnika s kroničnom bubrežnim zatajenjem četvrtog i petog stupnja (preterminalni i terminalni), kalorijski unos je ograničen anoreksijom uslijed poremećaja okusa, gastroezofagealnog refluksa, produljenog zadržavanja hrane u želucu, kao i poviše-

ne koncentracije proupalnih citokina (leptina, IL-1, IL-6 i TNF- α) koji djelujući na melanokortinski sustav u hipotalamusu uzrokuju smanjenje apetita. Kako bi se utvrdio kalorijski unos kao i unos bjelančevina, potrebno je povremeno učiniti trodnevni dnevnik prehrane u manje djece, a u adolescenata je prilikom kontrole potrebno ispuniti nekoliko dvadesetčetiri satnih jelovnika po sjećanju. Trodnevni jelovnici moraju uključivati i jedan dan tijekom vikenda.

Slično kao i u oboljelih od drugih bolesti, nakon određivanja stanja uhranjenosti i utvrđivanja uzroka eventualnog odstupanja, nužno je djetetu i obitelji pružiti dijetetski savjet prilagođen dobi pacijenta i predznanju odraslih osoba. Ukoliko to nije dostatan za dob primjeren rast i razvoj dodaju se oralni nutritivni suplementi. Ukoliko se zbog ranije navedenih čimbenika i nadalje ne postiže adekvatan kalorijski unos i dijete ne raste, indicirano je započeti hranjenje putem nazogastrične sonde ili stome^{5,9}. Većina autora priklanja se stomi zbog dugotrajne, najčešće višemjesečne potrebe za enteralnom prehranom te zbog komplikacija nazogastrične sonde. U pravilu, perkutana endoskopska gastrotoma, (PEG) mora se postaviti prije peritonejskog katetera ili se u istom aktu postavljaju i PEG i peritonejski kateter⁹. Ukoliko se PEG postavi nakon peritonejskog katetera, u gotovo 60% slučajeva razvija se peritonitis uzrokovan kandidom.

Ciljne vrijednosti laboratorijskih pretraga

K unutar referentnog raspona.

HCO₃⁻: 22 – 24 mmol/L.

Krvni tlak: RR < 75. centile ako nije prisutna proteiurija i < 50. centile ako je prisutna proteinurija.

Albuminurija: < 18 mg/mmol kreatinina, < 4 mg/m²/h.

Hgb (g/L): > 110 (do 5 godina), > 115 (5–12 godina), > 120 (12–15 godina), > 120 (djevojčice > 15 godina), > 130 (dječaci > 15 godina), kod terapije agensima koji stimuliraju eritropoezu 110–120 uz izbjegavanje > 130.

Pretrage željeza: TSAT > 20% i feritin > 100 ng/ml.

Kalcij: unutar referentnog raspona.

Fosfati (mmol/L): u donjoj polovici referentnog intervala (G1-4); 1,29 – 1,93 (G5, 1–12 godina); 1,13 – 1,78 (G5 adolescenti).

PTH (pg/mL): 35–70 (G2-3), 70–110 (G4), 200–300 (G5), 100–300 (dijaliza).

25-OH-vitamin D: > 75 nmol/L, određivanje koncentracije 1,25 (OH) D nije nužno-

Liječenje izuzev bubrežnog nadomjesnog liječenja

Liječenje bolesnika s KBB temeljeno je na prihvaćenim smjernicama (KDIGO, K/DOQI) i (ESCAPE, CKiD).

Kod retencije Na i hipervolemije indicirana je restrikcija unosa soli na 2–3 g/dan uz tiazidni diuretik (1–3 mg/kg/dan, maksimalno 50 mg/dan) u ranom i furosemid (0,5–2 mg/kg/dan u 1–2 doze) u kasnom stadiju KBB.

Hiperkalijemija se kontrolira liječenjem metaboličke acidoze (ako je $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/L), prehranom siromašnom kalijem, primjenom vezača kalija (polistiren sulfonat) i furosemida.

Metabolička acidoza se liječi NaHCO_3 2–3 mmol/kg/dan u 3–4 doze uz titraciju ovisno o vrijednosti HCO_3^- .

Prva linija lijekova u liječenju hipertenzije su ACE-inhibitori. Druga linija su blokatori angiotenzinskih receptora (ARB). Prednost ACE-inhibitora i ARB-ova se temelji na dodatnom učinku smanjenja proteinurije. Treća linija su kalcijevi blokatori, beta blokatori, diuretici i vazodilatatori. Učinkovitost samo promjena životnih navika (redukcija tjelesne mase, tjelovježba i redukcija unosa soli) je i dalje nužna. Kod anemije uz TSAT <20% i feritin <100 ng/mL indicirana je primjena Fe (elementarno 2–6 mg/kg/dan). Ukoliko je TSAT >20% i feritin >100 ng/mL, ali Hg <110 g/L indiciran je agens koji stimulira eritropoezu uz neizostavan nastavak terapije željezom.

U dislipidemiji (TGC >5,65 mmol/L) inicijalno se uvode promjene životnih navika (prehrana s malim udjelom zasićenih masnih kiselina, svakodnevna tjelesna aktivnost, ograničenje neaktivnosti na <2 h/dan).

LITERATURA

1. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E i sur. Italkid P. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003; 111(4 Pt 1):e382–7
2. KDOQI Work Group. KDOQI Clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis*. 2008;53(3 Supl 2):S11–104.
3. KDIGO Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease, http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Pristupljeno: travanj 2016.
4. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO i sur.. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31: 798–806.
5. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:348–356.
6. KDIGO Work Group. KDIGO Clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder, *Kidney Int*. 2009;78(Supl 113).
7. Mak RH, Cheung E, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69(5):794–7.
8. Karlberg J, Schaefer F, Hennicke M, Wingen AM, Ridgen S, Mehls O. Early age-dependant growth impairment in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 1996;10:283–287.
9. Rees I, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:615–623.
10. Parekh RS, Flynn JT, Smoyer WE, Milne JL, Kershaw DB, Bunchman TE i sur. Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2418–26.
11. Rees L. Management of the infant with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(8):1564–7.
12. Graf L, Reidy K, Kaskel FJ. Nutrition and management in childhood kidney disease: An integrative and life-course approach//*Pediatric Nephrology*/Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein S. 7. izd, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2016. Str. 342–345.