

Quo vadis, dětská nefrologie?

Obor dětská nefrologie zažívá v posledních desetiletích obdobně jako další medicínské disciplíny mnohé úspěchy, které významně přispívají ke zlepšení kvality života dětí s chorobami ledvin. Rozvoj diagnostických metod včetně molekulární genetiky umožňuje, abychom porozuměli patogenetickým mechanismům řady onemocnění, s čímž souvisí i výrazný pokrok ve vývoji nových léčiv, směřujících k cílené terapii nefropatií s lepší efektivitou a nižší toxicitou. Nové technologie otevřely prostor i pro účinnou hemodialyzační léčbu novorozenců a malých kojenců. Inovativní chirurgické postupy a moderní imunosupresivní léčba stojí za zlepšeným přežíváním pacientů s transplantovanou ledvinou. V tomto stručném textu se věnuji novinkám v diagnostice a léčbě akutního poškození ledvin, geneticky podmíněných nefropatií, chronického onemocnění ledvin a léčebným postupům u pacientů s transplantovanou ledvinou.

Recentní prospektivní studie AWARE, provedená v USA, ukázala, že akutní poškození ledvin (APL) postihuje 27 % dětí do 7 dní od přijetí na jednotku intenzivní péče, závažné APL bylo diagnostikováno u 11,6 % dětí. V případě novorozenců je incidence APL ještě vyšší, obzvláště u nedonošených dětí. Sérový kreatinin, dlouhodobě pokládáný za hlavního ukazatele funkce ledvin, vykazuje z mnoha důvodů – obzvláště v případě APL – velkou nespolehlivost: pozdní vzestup v séru v odstupu od inzultu, vliv aktuální hydratace, množství svalové hmoty a užívané medikace. V poslední době se jako časný prediktor rozvoje APL u dětí začíná využívat cystatin C a řada dalších plazmatických a močových biomarkerů. Současný výzkum se zaměřuje na identifikaci cytokinů, které umožní časně diagnostikovat rozvoj APL.

Zatímco v minulosti byla ledvinná onemocnění, jako např. postinfekční glomeru-

lonefritida, hemolyticko uremický syndrom, IgA vaskulitida a další, nejčastějším důvodem pro vznik intrarenálního APL, v současnosti dominují v rozvinutých zemích jako hlavní příčina APL hypoperfuze ledvin v rámci septických stavů a iatrogenní poškození ledvin, obvykle v souvislosti s užíváním nefrotoxicke medikace, případně přechodně při snížené perfuzi ledvin v souvislosti s chirurgickými výkony, např. s operací vrozených srdečních vad.

Jednou z nejčastějších příčin APL u dětí bývá právě podávání nefrotoxicke medikace. Nesporným přínosem je implementace počítačových programů, které upozorňují lékaře na aktuálně podávanou nefrotoxicke medikaci a ev. návrh možnosti její náhrady za méně toxický lék. Ve studii NINJA poklesl díky počítačovým programům výskyt APL u hospitalizovaných dětí o 64 %. Tato a další studie ukazují, že racionálním přístupem k léčbě můžeme významně ovlivnit riziko vzniku APL u dětí. Výzkum z posledních let rovněž potvrzuje, že pacienti po prodělání APL jsou ve významně vyšším riziku vzniku chronického onemocnění ledvin a hypertenze, a proto by měli být dlouhodobě dispenzarizováni v ambulancích nefrologů.

Technologická revoluce v oblasti genetických metod, kdy tradiční Sangerovo sekvenování je stále častěji nahrazováno celogenomovým sekvenováním, vede k rychlé a přesné diagnostice dědičných onemocnění. To umožňuje u řady pacientů určit správný diagnostický postup a odhadnout prognózu onemocnění. Výsledek vyšetření hraje klíčovou roli v genetickém poradenství, hlavně s ohledem na případná další plánovaná těhotenství v rodině. Klasickým příkladem hereditární nefropatie, kde genetické vyšetření zásadně ovlivňuje přístup k pacientům, je steroid rezistentní nefrotický syndrom. Na základě našich dat lze gene-

tický podklad této nemoci v České republice identifikovat u 40 % dětí. Právě objasnění genetické příčiny může poté vést k možnosti vysazení kortikoidní terapie a v některých vzácnějších případech i k nasazení kauzální léčby. Navzdory tomu, že genetické vyšetření je často velmi nákladné, ekonomické analýzy dokládají, že časně provedená genetická diagnóza u dětí s glomerulárním onemocněním vede k pozdějším finančním úsporám. Právě optimalizace provádění diagnostického vyšetření u pacientů se suspektu genetikou nefropatií je s ohledem na výtečnost i ekonomický dopad na zdravotní systém jedním z našich úkolů do budoucna.

Známe mnoho faktorů vedoucích k progresi chronického onemocnění ledvin. Mezi ty hlavní, které jsme schopni ovlivnit, patří hypertenze a proteinurie. Randomizovaná kontrolovaná studie ESCAPE ukázala, že intenzifikovaná kontrola krevního tlaku vedla k významnému zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin. I další výzkum z posledních let potvrdil, že kompenzace krevního tlaku významně oddaluje progresi renální insuficience. Rovněž léčba patologické proteinurie se jeví jako klíčová v terapii chronického ledvinového onemocnění. Jsou to zejména preparáty inhibující osu renin-angiotensin-aldosteron, které se uplatňují jako léky první volby při terapii hypertenze a patologické proteinurie u těchto pacientů. Včasná léčba komplikací chronického onemocnění ledvin – hlavně minerálové a kostní nemoci, anémie a acidózy, hraje zásadní roli ve zpomalení progresu tohoto onemocnění. Recentně se objevila rovněž řada velmi slibných preparátů, které zpomalují progresi chronického onemocnění ledvin u dospělých pacientů (glifloziny, antagonisté mineralokortikoidního receptorů, duální antagonické receptory pro angiotensin a endotelin). U mnoha z nich probíhají pediatrické studie,

jež předchází případnému schválení podávání těchto preparátů dětem.

V posledním desetiletí se objevily nové hemodialyzační přístroje pro děti nejnižších váhových kategorií. Doposud se tyto pacienti dialyzovali přístroji určenými pro pacienty vážící > 15 kg off label. V brzké době snad budeme mít tyto přístroje k dispozici i v České republice.

Transplantace ledviny představuje optimální léčbu konečného stadia chronického onemocnění ledvin. Kvalita života, délka přežití, růstové parametry, neuropsychologický vývoj i dlouhodobá prognóza transplantovaných dětí – všechny tyto parametry jsou významně příznivější ve srovnání se stejnými parametry u chronicky dialyzovaných pacientů. První transplantaci ledviny provedl u dospělých jednovaječných dvojčat v roce 1954 nositel Nobelovy ceny za medicínu profesor Joseph Murray ve Spojených státech, v roce 1962 následně uskutečnil úspěšnou transplantaci ledviny od nepříbuzenského dárce s nutností podávání imunosupresivní medikace. Právě rych-

lý vývoj nových imunosupresiv a moderních chirurgických postupů stojí za výrazně lepší prognózou transplantovaných dětí v posledních letech v porovnání s předchozím obdobím. Incidence rejekce významně poklesla. Stinnou stránkou příliš silné imunosuprese je však výskyt infekcí a malignit v posttransplantačním období. A proto je cílem řady studií nalezení přiměřeně účinné individualizované imunosupresivní léčby s eliminací nežádoucích účinků medikace.

Farmakologický výzkum se v posledních dekádách také zabývá imunosupresivními protokoly s možností časného vysazení kortikosteroidů, které zatěžují obzvláště dětské pacienty významnou toxicitou. Problém představuje transplantace ledviny u senzitizedovaných pacientů s protilátkami proti lidským leukocytárním antigenům, vyžadující speciální imunosupresivní protokol. Tento typ transplantace je spojen s vyšším rizikem odhojení transplantované ledviny. Výzvou do budoucnosti zůstává navození imunitolerance, tedy stavu, kdy pacient toleruje přítomnost cizího orgánu bez nutnosti užívání imunosupresiv.

V posledních letech došlo rovněž i k významnému posunu v péči o závažně chronicky nemocné pacienty a děti v terminálním stadiu života. Vznikly podpůrné multidisciplinární týmy, které pomáhají významným způsobem uchopit komplexní problematiku závažně nemocných dětí. Pod záštitou Centra paliativní péče probíhají kurzy komunikačních dovedností pro lékaře. Nesmíme zapomínat, že jedním z nejdůležitějších předpokladů pro úspěšnou léčbu dítěte je erudovaný empatický lékař s dobrou schopností komunikovat. V léčbě pomáhá zdravotníkům i řada organizací, z nichž bych za všechny jmenoval Zdravotní klauny, kteří hravostí a humorem umějí vykouzlit úsměv na dětských tvářích. Jsem rád, že mohu na vlastní oči sledovat, jak pokroky v medicíně pozitivně ovlivňují život dětí s onemocněním ledvin, přestože se stále setkáváme s pacienty, které nedokážeme vyléčit, ani zabránit postupné progresi jejich nemoci.

doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. LF a FN v Motole,
Praha