

lek. med. Grzegorz Kowalewski

Ocena wybranych czynników ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek u dzieci w odległym czasie po przeszczepieniu wątroby

STRESZCZENIE PRACY

WSTĘP

Rozwój przewlekłej choroby nerek (PChN) u pacjentów po przeszczepieniu wątroby (TxW) jest problemem znanym i opisywanym od lat 60' i 70' XX wieku. W związku z postępami w transplantologii i wydłużającą się przeżywalnością pacjentów, coraz większą uwagę zaczęto poświęcać temu problemowi, jako szczególnie istotnemu w populacji pediatrycznej, w której perspektywa wieloletniej przeżywalności po przeszczepieniu wątroby jest wysoka (np. 5 letnie przeżycia wynoszą ponad 80%). Wg danych z piśmiennictwa ryzyko rozwoju PChN stanowi istotny problem kliniczny u dorosłych biorców przeszczepu wątroby i w okresie 5 lat może dotyczyć nawet 20% pacjentów¹.

Mechanizm upośledzenia czynności nerek u dzieci z chorobą wątroby uwarunkowany jest różnymi czynnikami. Może być związany zarówno z chorobą nerek istniejącą przed TW, jak i czynnikami okołoperacyjnymi oraz pooperacyjnymi. Do chorób, w przebiegu których dysfunkcja nerek współlistnieje z niewydolnością wątroby należą: zespół Alagille'a, torbielowatość nerek typu recesywnego z włóknieniem wątroby, torbielowatość nerek typu dominującego z torbielowatością wątroby i tyrozyneią. Inną grupę stanowią pacjenci, u których leczenie choroby podstawowej wymaga stosowania leków nefrotoksycznych takich jak: chemioterapeutyki u dzieci z nowotworem typu hepatoblastoma, antybiotyki oraz leki przeciwgrzybicze stosowane u chorych z mukowiscydozą. Osobną grupę stanowią pacjenci, którzy rozwijają ostrą niewydolność nerek w przebiegu ostrej niewydolności wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego oraz pacjenci chorujący na kłębuszkowe zapalenia nerek opisywane w przebiegu infekcji wirusami zapalenia wątroby typu B i C.

Niewydolność nerek może być również związana z czynnikami okołoperacyjnymi przeszczepienia wątroby. Na jej rozwój ma wpływ przede wszystkim niedokrwienie nerek podczas fazy bezwątrobowej (wyłączenie powrotu żylnego) oraz wahania objętości krwi krążącej w trakcie operacji. Zarówno bezpośrednio po przeszczepieniu wątroby, jak i w odległym okresie po transplantacji może dojść do nefropatii przede wszystkim na skutek stosowania leków immunosupresyjnych z grupy inhibitorów kalcyneuryny, takich jak cyklosporyna i takrolimus, które mają działanie nefrotoksyczne. Przewlekła nefropatia w przebiegu leczenia inhibitorami kalcyneuryny objawia się zaburzeniem zarówno czynności cewek jak i upośledzeniem przesączania kłębuszkowego,

a w obrazie histopatologicznym włóknieniem śródmiąższowo-cewkowym wynikającym z naczynioskurczowego działania tych leków. Objawem ubocznym stosowania leków immunosupresyjnych jest również nadciśnienie tętnicze, które wtórnie może uszkadzać nerki.

CEL PRACY

Celem ogólnym pracy jest ocena czynności nerek oraz parametrów wpływających na ich funkcjonowanie u dzieci z niewydolnością wątroby w odległym czasie po transplantacji wątroby (TxW), oraz określenie ryzyka wystąpienia przewlekłej choroby nerek (PChN) w populacji dzieci po transplantacji wątroby.

Cele szczegółowe pracy dotyczą po pierwsze, określenia ryzyka wystąpienia PChN w odległym czasie u dzieci po TxW z uwzględnieniem wpływu (i) leczenia immunosupresyjnego; (ii) wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego; (iii) choroby podstawowej oraz wybranych czynników okresu okołoperacyjnego. Po drugie, analizy sposobów i skuteczności postępowania nefroprotekcijnego u dzieci po TxW; ostatecznie określenia które z analizowanych wykładników czynności nerek w istotny sposób mogą wpłynąć na rozpoznanie i monitorowanie przewlekłej choroby nerek.

MATERIAŁ I METODYKA

Badania zostały wykonane w ramach grantu nr S153/2017, którego celem była ocena czynności nerek oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w odległym czasie po przeszczepieniu wątroby u dzieci pozostających pod opieką Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów oraz Poradni Chorób i Transplantacji Wątroby IP CZD. Badaniem objęto 61 pacjentów pediatrycznych, u których prowadzono przynajmniej 10-letnią obserwację po przeszczepieniu wątroby. Badania prowadzone w ramach powyższego grantu objęły:

1. Ocenę czynności filtracyjnej nerek;
2. Wykrywanie defektów cewkowych nerek;
3. Ocenę poza-nerkowych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego;
4. Ocenę ciśnienia tętniczego;
5. Ocenę średnich stężeń leków immunosupresyjnych (cyklosporyna, takrolimus) w poszczególnych okresach po przeszczepieniu wątroby;
6. Wpływ modyfikacji immunosupresji na czynność nerek;

Ad.1 Ocena czynności filtracyjnej nerek

Badania obejmowały monitorowanie stężenia mocznika, kreatyniny, cystatyny C i jonogramu w surowicy krwi oraz badanie ogólne moczu z uwzględnieniem mikroalbuminurii. Powyższe analizy były wykonane podczas wizyt kontrolnych w Poradni Chorób i Transplantacji Wątroby IPCZD.

Ocena przesączania kłębkowego została wyliczona (eGFR) w oparciu o wzory wykorzystujące zarówno stężenie kreatyniny w surowicy (Schwartz 2009), jak i cystatyny C w surowicy (Schwartz 2012). Formuła Schwartz dla pacjentów pediatrycznych: $0,413 \times (\text{wzrost/stężenie kreatyniny w surowicy})$. Formuła Schwartz z wykorzystaniem Cystatyny C: $eGFR=40,9*(1,8/\text{Cystatyna C}).0,931$

Ocena czynności nerek została oparta o klasyfikację przewlekłej choroby nerek według National Kidney Foundation obejmującej 5-stopniową skalę bazującą na eGFR.

Stadium	Opis	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym wskaźnikiem GFR	90 lub więcej
2	Uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	60 do 89
3a	Zmniejszenie niewielkie do umiarkowanego	45-59
3b	Zmniejszenie umiarkowane do znacznego	30-44
4	Poważne zmniejszenie GFR	15 do 29
5	Schyłkowa niewydolność nerek	Mniej niż 15 lub dializa

Ad 2. Ocena uszkodzenia cewek nerkowych

Badania objęły oznaczenie stężenia dwuwęglanów (HCO_3^-), jonogramu, fosforu, magnezu oraz kwasu moczowego w surowicy krwi. Powyższe badania wykonano podczas wizyt kontrolnych w Poradni Chorób i Transplantacji Wątroby IPCZD.

Ad 3. Ocena poza-nerkowych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Zaplanowane badania objęły oznaczanie stężenia glukozy, a także hemoglobiny glikowanej (HbA1C). Uwzględniona również została ocena lipidogramu z podziałem na frakcje (HDL, LDL, trójglicerydy) oraz stężenia homocysteiny. Ponadto, podczas wizyt w Poradni Chorób i Transplantacji Wątroby IPCZD oprócz powyższych badań zostało również określone BMI poszczególnych pacjentów. $\text{BMI} = \text{masa ciała (kg)}/\text{wzrost (m}^2\text{)}$

Ad 4. Pomiar ciśnienia tętniczego i analiza leczenia hipotensyjnego

Do badania włączono także wyniki badań ABPM przeprowadzanych u pacjentów w badanym okresie.

Ad 5. Ocena stężeń leków immunosupresyjnych

Stężenia leków immunosupresyjnych były oznaczane podczas każdej wizyty kontrolnej w Poradni Chorób i Transplantacji Wątroby IPCZD. Na podstawie poszczególnych oznaczeń wyliczone zostanie średnie stężenie leków w okresach czasowych: po przeszczepieniu wątroby, 1 rok, 5 lat oraz 10 lat po przeszczepieniu wątroby. Dane zebrane podczas trwania badania zostały poddane analizie łącznie z

danymi zebranymi retrospektywnie, które dostępne były w historiach chorób pacjentów. Ocena czynności nerek będzie oparta o klasyfikację przewlekłej choroby nerek według National Kidney Foundation obejmującej 5-stopniową skalę bazującą na eGFR.

WYNIKI

W odległej obserwacji PChN rozpoznano u 3% badanych dzieci. U 46% pacjentów eGFR zawierało się w przedziale 60-89ml/min. Stosowanie stężeń takrolimusu $>7,6$ ng/ml 1 rok po TxW było związane z pogorszeniem funkcji nerki w odległej obserwacji (83 vs 96 ml/min).

Stosowanie stężeń takrolimusu >4 ng/ml w odległej obserwacji było związane z istotnym zwiększeniem utraty białka z moczem (21 vs 5mg/ml) oraz mniejszym stężeniem białka w surowicy (70 vs 74 mg/dl).

WNIOSKI

Czynność nerek w odległym czasie po TxW u dzieci z optymalną immunosupresją utrzymuje się na dobrym poziomie. Obecność takich powikłań jak nadciśnienie tętnicze czy mikroalbuminuria potwierdzają konieczność regularnych wizyt ambulatoryjnych i wszechstronnej oceny pacjentów.