

כליה בודדת - האם זה מעט מדי?

תקציר:

רוקסנה קלפר

נפרולוגיה ילדים, בית חולים לילדים דנה דואק; מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב; הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מצב של כליה תפקודית בודדת יכול להיות מלידה - כפי שקורה בכ-1/2,000 לידות או על רקע נרכש לאחר כריתת כליה בשל שאת (Tumor), חבלה חמורה, זיהומים או יתר לחץ דם בלתי נשלט או תרומת כליה. המצב של כליה בודדת מלידה יכול להתלוות במומים בדרכי השתן, לב, מעי, שלד או להיות חלק מתסמונת גנטית. בכ-10% מהחולים יש בן משפחה נוסף עם כליה בודדת מלידה. בכל מצב של כליה תפקודית בודדת מופעל תהליך פיצוי שבו לחץ פקעיות מוגבר ויתר סינון (היפרפילטרציה) משיגים תפקוד כליות כולל המגיע ל-75% מזה של שתי כליות. לטווח ארוך עלולים להיגרם שחיקה ואובדן נפרונים נוספים עד לחוסר אפשרות פיצוי והחמרה הדרגתית בתפקוד הכליות. הסיכון לתהליך מסוג זה תלוי במידה רבה במספר הנפרונים בכליה הבודדת, שלא ניתן למדוד אותו בגוף החי. רמזים לכמות מוגבלת של נפרונים כוללים פגות, משקל לידה נמוך לגיל ההריון, נוכחות מומים אורולוגיים בכליה הבודדת עם או ללא זיהומים נלווים, גודל תקין ולא מוגדל (היפרטרופי) של הכליה הבודדת. גיל התחלת תהליך הפיצוי וגם גורמים נרכשים כגון חשיפה לנפרוטוקסינים, השמנה, צריכה מוגזמת של מלח וחלבון, משפיעים במידה רבה על הסיכון לפגיעה בכליות. דרוש מעקב מגיל צעיר ולאורך כל החיים אחר פרטים עם כליה תפקודית בודדת כדי להדריך להרגלי חיים נכונים: תזונה ופעילות גופנית מתאימה תוך שמירת משקל גוף תקין, הימנעות מחומרים נפרוטוקסיים וניטור סימני "שחיקה" של הכליות כמו אלבומינוריה, יתר לחץ דם, ירידה בתפקוד הכליות כפי שנמדדת ב-GFR, כל זאת לצורך התערבות מתאימה בעת הצורך לשמר את רקמת הכליות במצב תפקודי לאורך זמן.

מילות מפתח:
KEY WORDS

כליה בודדת; יתר לחץ דם; אלבומינוריה/פרוטאינוריה; השמנה; אי ספיקת כליות כרונית.
Single functioning kidney; Hypertension; Albuminuria/proteinuria; Obesity/overweight; Chronic kidney disease

הקדמה

היישום הנרחב של בדיקות דימות כגון סקירת על שמע (US) כוללת בעובר, מיפוי איזוטופים, CT ו-MRI הוביל לעלייה משמעותית באבחון מצב של כת"ב (Single Functioning Kidney - SFK) כממצא אקראי. היעדר תסמינים או סימנים קליניים כלשהם במצבים אלו הביא להתבטאות הרווחת: "לא חייבים שתי כליות, מספיק אחת טובה". האומנם? האם אכן כליה אחת מסוגלת למלא את כל צרכי הגוף או שמא יש לכך השלכות בריאותיות לטווח הקצר והארוך? האם יש הבדל בין מצב של כליה בודדת מלידה לבין מצב לאחר כריתת אחת הכליות? האם נדרשים בירור, מעקב או טיפול כלשהו? או שמא זהו פשוט משתנה (וריאנט) של הנורמה וכלל אין לנו צורך בשתי כליות?

סיבות ואפידמיולוגיה של כת"ב

המצב של כת"ב יכול להיווצר בשני אופנים:

1. מצב מלידה (כת"מ) (Unilateral Renal Agenesis - URA) - מומים מלידה של מערכת השתן קיימים בכ-3-6/1,000 לידות חי והמצב של כת"מ הוא כ-5% מכלל מצבים רפואיים אלו [1]. השכיחות המדווחת של כת"מ נעה בין 1:1,300 ל-1:2,031 [3,2]. במטה אנליזה עדכנית שסוכמו בה 43 עבודות שפורסמו במהלך 100 שנים וכללה 2,648 חולים עם כליה בודדת, נמצא כי השכיחות של כת"מ היא 1:538 - 1:1,340 בעבודות PM ושל 1:12,000

כת"ב - כליה תפקודית בודדת
כת"מ - כליה בודדת מלידה

בסקירות על שמע (US) טרום לידה ("טרום לידתיות") [3]. בכ-5% מהחולים עם כת"מ זוהי למעשה היעלמות של כליה לא תפקודית מסוג Multicystic dysplastic kidney - מקרה קיצוני של דיספלזיה [2]. מצב נרכש שבו אחת הכליות נכרתה בשל שאת (Tumor), חבלה קשה בבטן, זיהום חמור, מחלת אבנים או יתר לחץ דם בלתי נשלט או לאחר תרומת אחת הכליות.

פתוגנזה של כליה בודדת מלידה (כת"מ) ומצבים נלווים

היווצרות מערכת השתן מתחילה בשבוע החמישי להריון מיחסי גומלין בין ה-Blastema metaneptric וה-Ureteric bud. בין שבוע 10 לשבוע 34-36 להריון נוצרים כ-1,000,000 נפרונים בכל כליה [5,4], עם טווח של 200,000-1,800,000 נפרונים לפי המוצא האתני [5]. היקף ותקינות תהליך הנפרונוגנזה החלו ממספר נפרונים סופי דרך מערכת ניקוז הכליות עד לשלפוחית השתן ושופכה נקבעים על ידי גנים האחראים על התפתחות הכליה [6,1] בשילוב עם השפעת גורמים תוך רחמיים של האם: סוכרת, יתר לחץ דם או תת-תזונה, תרופות שהאם מקבלת כמו אמניוגליקוזידים, NSAIDs, קורטיקוסטרואידים, ועוד [8,7]. בקרב 20%-40% מהחולים שבהם מתבטאת הפרעה בתהליך הנפרונוגנזה בהיעדר אחת הכליות, יש היפודיספלזיה בכליה הבודדת שמתבטאת במספר נפרונים נמוך מהנורמה ומבנה מרחבי לקוי [2]. המקור המשותף של הכליות ומערכת ניקוז הכליות מסביר את השכיחות המוגברת - עד 30% של מומים אורולוגיים כגון רפולקס

התחלת תהליך הפיצוי ומשכו יש השפעה חשובה על הפוטנציאל לנזק: בדגם (מודל) כבשה של Douglas-Denton וחב' [14], כריתת אחת הכליות העובריות באמצע ההריון הגדילה פי 1.7 את מספר הנפרונים בכליה הבודדת כביטוי לנפרוגנזה מוגבר כשהפיצוי מתחיל בשלב עוברי. לעומתם מצאו Fong וחב' [15] בדגם עכבר, כי דווקא התחלה מוקדמת של תהליך הפיצוי בכב"מ המלווה ההיפרטרופיה של האבוביות עם ריבוי משאבות של ספיגה חוזרת (ראבסורבציה) של נתרן, הוא משום בסיס לשימור מוגזם של מלח ומים ולהיווצרות יתר לחץ דם בהמשך.

מהי המשמעות הקלינית של כת"ב?

מרבית העבודות שנבדקו בהן ההשלכות של כת"ב היו רטרוספקטיביות ולרוב לא הבחינו בהן בין מצב מלידה למצב נרכש. עבור כב"מ דווח בסדרות שונות על הפרעה כרונית בתפקוד הכליות (GFR > 60 מ"ל/דקה) בשיעור של 10%–15%, פרוטאינוריה/אלבומינוריה ב-19%–46% ויתר-לחץ דם ב-16%–47% בנבדקים

- בני 9.1–41 שנים [16,13,10,8,3]. Heinonen וחב' [17] דיווחו על סיכון גבוה פי 2.3 לפתח יתר לחץ דם ופרה-אקלמפסיה בהריון בנשים עם כב"מ. באשר לצורה הנרכשת של המחלה, נעים הדיווחים בין תפקוד כליות שמור לחלוטין בנבדקים בני 23–52 שנים שעברו כריתת אחת הכליות בילדות מוקדמת, ועד הפרעת כליות כרונית במיוחד בשיעור של עד 30% לאחר גיל 30 שנים [16,15]. פרוטאינוריה ויתר לחץ דם נצפו ב-23% וב-59% מהנבדקים, בהתאמה [16,15,10,3]. תת קבוצה ייחודית של כת"ב נרכשת היא תורמי הכליות: בניגוד לעבודות קודמות שדווח בהן על תפקוד כליות שמור ב-85.5% מהתורמים (GFR < 60 מ"ל/דקה) כעבור 9.2±12.2 שנים ותוחלת חיים ארוכה יותר בהשוואה לאוכלוסיית הלא תורמים [18], מצאו לאחרונה Muzaale וחב' [19] ב-96,217 תורמי כליה סיכון גבוה פי 11.4 לאי ספיקת כליות סופנית ופי 1.4 לתמותה ממחלת לב וכלי דם. בעשור האחרון נערך מעקב במספר עבודות פרוספקטיביות אחר ילדים עם כת"ב כבר מהשלב העוברי: Sanna-Cherchi וחב' [20] מצאו כי 20%–50% מהילדים עם
- **כליה בודדת, ללא קשר למנגנון היווצרותה, היא מצב שבו יש כמות מופחתת של רקמת כליה תפקודית (Reduced renal mass), אשר מגבירה את הסיכון ליתר לחץ דם ולמחלת כליה כרונית וסופנית. על כן דרוש מעקב לכל החיים אחר כל הפרטים בקבוצה זו.**
- **מספר הנפרונים שקיים בכליה הבודדת הוא נתון שלא ניתן לאמוד בגוף החי, והוא זה שקובע את פגיעותה לסיבוכים אלו. סימנים הרומזים על מספר נפרונים נמוך מלכתחילה בכליה הבודדת כוללים גודל תקין בניגוד להיפרטרופיה מצופה בכליה בודדת, מומים אורולוגיים בכליה בודדת עם או בלי זיהומים בדרכי שתן, מומים מחוץ לכליה או אבחון תסמונת גנטית.**
- **בכל מטופל עם כליה תפקודית בודדת יש לנטר סימנים של עומס ושחיקה של רקמת התפקוד. האטת תהליך השחיקה חשובה, כדי לאפשר התערבות סיפולית מתאימה בשלבים מוקדמים של פגיעה בכליה.**

כב"מ שאובחנו סמוך ללידה נמצאים באי ספיקת כליות כרונית או סופנית בגיל 30 שנים. הסיכון גדל פי שלושה אם בכליה הבודדת יש גם רפלוקס וזיקואורטרטאלי. ב-KIMONO Study [21] נבדקו 407 ילדים עם כליה בודדת – מחציתם על רקע חסר מלידה והיתר אחר כריתת כליה לא תפקודית או מזוהמת על רקע CAKUT. בשליש (37%) מהנבדקים נמצא כבר בגיל ממוצע של תשע שנים לפחות סימן

וזיקואורטרטאלי, Uretero-pelvic junction stenosis וכדומה בכליה הבודדת [3]. נוכחות מומים אלו היא משום סמן לסיכון מוגבר של דיספלזיה בכליה הבודדת [6,3]. על כן מקובל לכלול את כל המומים במערכת השתן תחת השם Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract. כב"מ היא אחת הצורות של הפרעה גם מומים במערכות גוף אחרות נצפים בשכיחות גבוהה יותר יחד עם כב"מ: מערכת הרבייה – רחם חד קרני בבנות או היעדר ואס דפרנס בבנים [9,6,3,2] ב-11%–30%, מומי לב ב-30%, מומים במעייים – 25%, ומומים בשלד ובגפיים – 11% [10,9,2]. השפעת גורמים גנטיים מתבטאת בשיעורי הישנות מצב של כב"מ ב-7%–10% מבני המשפחה של החולים וגם בתסמונות מוכרות שבחלקן זוהתה מוטציה מוגדרת של כב"מ (טבלה 1) [10,6,2,1].

מהי המשמעות הפיזיולוגית והפתופיזיולוגית של כת"ב?

תהליכי ההסתגלות של כליה בודדת למילוי הצרכים הפיזיולוגיים של הגוף נחקרו בחיות ניסוי ובבני אדם שעברו כריתת כליה [11]. ידוע שאין אפשרות של נפרוגנזה לאחר הלידה [5,4]. תוך כחודש מכריתת אחת הכליות מגבירה הכליה הנוותרת את תפקודה, כפי שנמדד לפי קצב סינון הפקעיות (GFR) של 150% מתפקודה הבסיסי. כך מושג תפקוד כליות כולל של כ-75% מהערך הבסיסי של שתי כליות [11,8]. התוצאה מתאפשרת על ידי הרחבת כלי הדם (וודילטציה), הגברת הזרימה בכליה הבודדת ועליית הלחצים בתוך פקעיות הכליה (Glomerular hypertension). כך מתאפשר סינון מוגבר בכל אחת מפקעיות הנפרונים הקיימים – תהליך המכונה Glomerular hyperfiltration. באופן זה מתקבלת התוצאה המיוחלת: פיצוי תפקודי כמעט מלא על ידי מחצית מכמות רקמת הכליה הקודמת. הביטוי המבני של תהליך הפיצוי הוא צמיחה מואצת של ממדי הכליה הבודדת על רקע עלייה של פי שלושה בקוטרה ובאורך הנימיות הפקעיות (קפילרות גלומרולריות), והתארכות של פי 8–10 באבובית הקריבנית (Proximal tubule) בכל נפרון. תהליך זה מכונה צמיחה מפצה (Compensatory hypertrophy) [11,8,7,4].

לתהליך הפיצוי המתואר לעיל השלכות שליליות אפשריות: Brenner וחב' [12] פיתחו לפני 40 שנים מודל שמחקה את מצב זה על ידי כריתת חמש שישיות מסך רקמת הכליה בעכברים, וכך נגרם תהליך מואץ של סינון יתר של הפקעיות (Glomerular hyperfiltration), עם התפתחות פרוטאינוריה, יתר לחץ דם והחמרה מהירה בתפקוד הכליות. החוקרים סבורים, כי מנגנון הנזק שנצפה היה תווד על ידי הלחץ המוגבר בתוך פקעיות הכליה שגרם לפגיעה בדופן הנימיות בפקעיות, הצטלקות מסוג Glomerulosclerosis ואובדן משני של שטח סינון נוסף. כך נוצר מעגל קסמים שבו גורם תהליך הפיצוי לאובדן מואץ של נפרונים נוספים עד שכמות הרקמה התפקודית שנותרה אינה יכולה עוד לספק את צרכי הגוף ונצר מצב של אי ספיקת כליות כרונית [11,8,7]. Kellar וחב' [13] איששו את הקשר בין מסת כליות מופחתת לבין יתר לחץ דם; הם מצאו בנתחיות לאחר המוות של אנשים בגילים 39–59 שנים שנהרגו בתאונות דרכים, כי לאלו שאובחנו בחייהם כסובלים מיתר לחץ דם היו היה מספר הנפרונים נמוך ב-50%.

עוצמה תהליך סינון היתר (היפרפילטציה) על השלכותיו הפוגעניות בכת"ב תלוי במספר הנפרונים התקינים שקיים בכליה זו ועליהם נופל "נטל" העבודה. ככל שמספרם נמוך יותר, כך צפוי תהליך הפיצוי להיות פוגעני ומואץ יותר. נתון זה הוא בגדר נעלם, מאחר שלא ניתן לספור נפרונים *In vivo* [8,7,4]. גם לגיל

טבלה 1: תסמונות של מומים שבהם תיתכן כב"מ			
שם התסמונת	הפרעה גנטית/גן פגום	תורשה	ממצאים נלווים לכב"מ
BOR-Branchio-Oto-Renal	EYA1, SIX1	אוטוזומית שולטנית	• מומים במבנה האוזן (חיצונית ופנימית) - ליקוי שמיעה • שרידים ברנכיאליים
Di George	22q11 deletion		• מום לב • פגם/חסר של בלוטת יותרת התריס וההרת (תימוס) • חסר חיסוני, היפוקלצמיה • הפרעה התפתחותית
Fanconi Anemia	מספר גנים	אוטוזומי רצסיבי	דיכוי כללי של מוח עצם - פאנציטופניה
Fraser	FRAS1	אוטוזומי רצסיבי	• עיניים שקועות, סינדקטיליה • מום לרינקס • Ambiguous genitalia
Kallmann	KAL1	תאחיזה לכרומוזום X	• HYPOGONADISM • העדר חוש ריח
Kleinfelter	47XXY		• ASKים קטנים, אזוספרמיה • HYPERGONADOTROPIC HYPOGONADISM
Rokitansky-Kuster_Hauser	WNT4	אוטוזומי שולטני	תת-התפתחות/חסר לידן (נרתיק) ורחם
RCAD-Renal cysts and diabetes	TCF2 deletion	DENOVO 40%	• סוכרת מסוג MODY • עלייה בחומצת שתן • מומים במבנה הרחם
Townes-Brocks	SALL1	אוטוזומי שולטני	• איטמות פי טבעת • מום באגודל • פגם במבנה כף רגל/עקב • היפוספידיאס • הפרעה בשמיעה עצבית
Williams-Beuren	7q11.23 deletion		• מום לב וותין (אאורטה) • דיסמורפיזם של פנים • פיגור התפתחותי
Poland	לא זוהה		• היעדר חד צידי של פקטורליס • סינדקטיליה
MURCS association	לא זוהה		• תת/ היעדר התפתחות מבנים ממקור מערכת MULLERIAN • מומים בחוליות צוואר/בית חזה
VACTERL association	לא זוהה		מומי לב, שלד, מעיים, לבלב, פי טבעת, חוליות, חוט שדרה
Acro-Renal-Ocular	SALL4		• קולובומה של עין • Duane anomaly
Ectrodactily-ectodermal-dysplasia-cleft	P63		• אקטרודקטיליה • דיספלזיה אקטודרמלית • חך שסוע
Pallister Hall	GLI3	אוטוזומי שולטני	• איטמות פי טבעת • פולידקטיליה • המרטומה של היפותלמוס
Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	אוטוזומי רצסיבי	• סינדקטיליה בכפות רגלים • מום לב • מום במוח • מום של אברי המין • פיגור התפתחותי
Goltz-Gorlin	PORCN	תאחיזה לכרומוזום X	• היפופלזיה מוקדית בעור • מומי גפיים • מום לב

הותאם מי [6,2,1]

ניתן לעקוב אחר תהליך ה־Compensatory hypertrophy על ידי מדידת ציר האורך של הכליה הבודדת כביטוי למספר הנפרונים בה. תהליך הפיזי נחשב מוצלח כשציר האורך של כת"ב מעל אחוזון 95 למצופה לפי גיל ומין הילד [7,11,16]. קיימות נורמות לגבי ממדים מצופים של כליה בודדת עם פיזי תקין החל מהשלב העוברי, אז נצפית הצמיחה המואצת ב־40%–90% מהחולים ועד להשלמת ההתבגרות [2,8,11,22,26,27]. היעדר תהליך פיזי כמצופה יכול להוות סימן ראשון לכמות מופחתת של רקמה תפקודית – היפודיספלזיה – שהסיכון בה ל"שחיקה" והחמרה גבוהה במיוחד במצב התפקוד. סימנים נוספים למצב זה הם מומים אורולוגיים – CAKUT, מומים מחוץ לכליות או מומים גנטיים, אנמנזה של סוכרת או יתר לחץ דם של האם, לידה טרם שבוע 36 או משקל לידה נמוך מ־2,500 גרם [1,2,6,7,11,16].

אבחון כב"מ בעובר מכתוב חיפוש מעמיק אחר מומים אורולוגיים נלווים (CAKUT), מומי לב, שלד – כולל חוליות וחוט שידרה, מומים בפי הטבעת וגם מומים גנטיים, שלנוכחותם השלכות משמעותיות על הישרדות ותחלואת הילד [1,2,3,6,7,10]. כמו כן מומלץ ניטור של תפקוד הכליות עוד בשלב העובר באמצעות פרמטרים עקיפים כמו כמות מי השפיר, צמיחת הכליה הבודדת, ותקינות הרקמה – תת הדיות (אקוגניות) בסקירת על שמע של העובר (US) [26].

המעקב הנפרולוגי (לאחר הלידה) בנוכחות כת"ב מתרכז במספר מישורים:

- **מוניעה ראשונית של עומס מוגזם על כמות הרקמה המוגבלת באמצעות:** הדרכה להימנעות מעודף משקל, צריכה

אחד של פגיעה בכליות: אלבומינוריה, יתר לחץ דם או תפקוד כליות לא תקין של $GFR > 60$ מ"ל/דקה. שכיחות סימני פגיעה בכליות עלתה עם גיל הנבדק. נוכחות CAKUT בכליה הבודדת הגבירה בצורה ברורה את הסיכון לפגיעה בכליות, ככל הנראה ביטוי לדיספלזיה או הצטלקות משנית לזיהומים. השפעת גורמים תוך-רחמיים על הנפרוגנזה בכליה הבודדת באה לידי ביטוי ב־GFR נמוך יותר בילדים עם כב"מ שנולדו במשקל לידה נמוך לגיל ההריון: Small for gestational age [22]. יתר לחץ דם נמצא כבר בגיל ממוצע של 8.4–9.2 שנים ב־17%–11% מהילדים עם כת"ב [22,23], ואילו בלחץ דם – 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring נמצא ממוצע ערכי לחץ דם סיסטולי ובמיוחד דיאסטולי גבוה יותר כפי שנרשם בילדים [24,25]. נמצא מיתאם בין אורך הכליה כפי שנמדד בסקירת על שמע (US) (כביטוי למספר נפרונים בה) לבין הסיכון ליתר לחץ דם עקב כת"ב [24–22]. עודף משקל בנוכחות כב"מ העלה את הסיכון ליתר לחץ דם ולאלבומינוריה [7,8,11].

מסקנות והמלצות: הגישה למצב של כת"ב

מרבית המקרים בהם מתגלה כת"ב באקראי או אחרי כריתת אחת הכליות בגיל צעיר הם אי תסמיניים. גם בהערכת תפקוד הכליות כולל מדידת לחץ דם לא נמצא סטייה מהנורמה. יחד עם זאת, ברור שאלו מצבים של כמות נפרונים נמוכה מהרגיל, ולכן קיים סיכון מוגבר לנזק מצטבר מתהליך הפיזי שמתקיים לעיתים לאחר העשור השלישי לחיים [16]. על כן חולים אלו זקוקים למעקב נפרולוגי לשארית חייהם.

טבלה 2: המלצות למעקב בחולים עם כליה כת"ב			
מדד	כליה בודדת תקינה	כליה בודדת* מום אורולוגי (CAKUT)	60ml/min.1.73m ² < GFR או מטופל בתרופות בשל יל"ד או פרטאינוריה
לחץ דם*	1/שנה	2/שנה*	2*-4/שנה
אלבומינוריה**	1/שנה	2/שנה*	2*-4/שנה
קראטינין בדם/GFR***	כל 5 שנים	כל 5 שנים	2*-4/שנה
הדמיה [†] (אולטראסאונד כליות)	כל 5 שנים	לפי הצורך	לפי הצורך

הותאם מ-[8].
 * פרק "מסקנות והמלצות: הגישה למצב של כת"ב.
 ** אלבומינוריה מוגדרת כיחס אלבומין/קראטינין מעל 30 מ"ג אלבומין/ג' קראטינין בדגימת שתן ראשון של בוקר, אך לגבי ילדים הערכים התקינים נכראה בתחום 8-10 מ"ג/ג'.
 *** GLOMERULAR FILTRATION RATE – GFR – ניתן לחישוב באמצעות נוסחת שורץ: גובה (ס"מ)*/קראטינין בנסיוב (מ"ג/ד"ל). K=0.41 אם הקראטינין נמדד בשיטה האנזימית או 0.55 אם שיטת הבדיקה היא Modified Jaffe.
[†] במהלך השנתיים הראשונות, אז מתרחש רוב תהליך הצמיחה המואצת המפצה, מומלץ על מעקב שלוש פעמים בשנה.

הכליות בקרב ילדים עם סוגים שונים של CAKUT [30]. מנגנון פעולתן כולל הפחתת לחצים המוגברים בתוך הפקעיות ועקב כך הופחתה מסוימת של תהליך סינון היתר ההרסני וכך מושגת שליטה משולבת על האלבומינוריה ועל יתר לחץ הדם, שהם פועל יוצא מתהליך הפיצוי ואף גורמים לנזק מתוסף ברקמה הקיימת [30,29,22,16,8,7].

לסיכום

תשומת לב מיוחדת נדרשת בגיל ההתבגרות, מאחר שבתקופה זו הפערים בין הצרכים המטבוליים של הגוף הצומח בצורה מואצת לבין כמות הכליה המוגבלת, מעמידים את יכולת תפקודה במבחן. בנוסף מומלץ המשך מעקב נפרולוגי גם בגיל הבגרות בכל החולים עם כת"ב. ●

מחברת מכותבת: רוקסנה קלפר

מרפאת נפרולוגיה ילדים, בית החולים לילדים דנה-דואק מרכז רפואי סוראסקי תל אביב, רחוב ויצמן 14, תל אביב
 טלפון: 03-6972512, פקס: 03-6972411
 דוא"ל: roxanac@tlvmc.gov.il, acleper@zahav.net.il

מוגזמת של מלח ושל חלבון, אשר מגבירים את סינון היתר (ההיפרפילטרציה) הקיימת ממילא בכליה הבודדת ומחישים את תהליכי הנזק [28,12,11,8,7,2]; עיסוק בפעילות גופנית באופן קבוע וסדיר תוך הימנעות מפעילות הכרוכה בסיכון מוגבר לחבלות בטן קהות, כמו אומנויות לחימה – הגבלה שאינה מוסכמת על כולם [10]; הימנעות מחשיפה לחומרים ולתרופות נפרוטוקסיות, בהתאמה: צמחי מרפא ועישון, תרופות מקבוצת NSAIDs, אמינוגליקוזידים; מודעות לסיכונים מחומרי ניגוד בשימוש בבדיקות דימות מסוימות ומתן נוזלים קודם לכן.

ניטור סימני "עומס ושחיקה" ברקמות הכליה הקיימת:

המדדים בשימוש: אלבומינוריה (ובשלבם מתקדמים יותר של פרטאינוריה), לחץ דם והערכת תפקוד הכליות על ידי חישוב ה-GFR (טבלה 2). אלבומינוריה מהווה מדד לסינון היתר (היפרפילטרציה) וגם סימן פרוגנוסטי לגבי סיכון להחמרה בתפקוד בהמשך. הסיבה היא לכך שהאלבומין, המופרש בכמות גבוהה ועובר בחלקו ספיגה מחדש באבוביות (טובולרית), מפעיל תהליכי דלקת, הצטלקות ומוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס) המביאים לאובדן רקמת כליות נוספת [29]. יחס אלבומין/קראטינין בדגימה ראשונה של שתן בוקר הוא כלי יעיל בניטור מדד זה.

● **לחץ דם:** מומלץ לפחות ניטור שנתי בכת"ב. מומלץ שהערכים יהיו מתחת לאחוזון 90 לגיל, מין ואחוזון גובה. הולטר לחץ דם עשוי להבהיר את המצב בחולים שמצבם לא ברור ומומלץ לביצוע כת"ב לפחות פעם אחת בשנות הילדות, בהתאם לספרות הקיימת.

● **GFR:** ניתן לחישוב באמצעות נוסחת שורץ תוך שימוש בפרמטרים של גובה הנבדק וקראטינין, והוא מדד לתפקוד של כת"ב.

● **סקירת על שמע של הכליות ומערכת השתן:** יכולה לתרום בחולים עם כליה בודדת והפרעות נלוות של "צנרת", עם סיבוכים משניים של זיהומים או אבני כליה.

● **מניעה שניונית:** בחולים שבהם סימני הנזק כבר קיימים, ניתן להאט את קצב ההחמרה בתפקוד עקב כת"ב. רצוי לטפל באלבומינוריה וביתר לחץ דם החל משלבי גילוי התחלתיים, כולל שימת דגש נוסף ומעמיק על כל המרכיבים של "מניעה ראשונית", בין היתר שימת דגש מיוחד על הגבלת צריכת מלח וחלבון, הורדת המשקל לרמות BMI רצויות, וטיפול בתרופות, תוך העדפה של קבוצת תרופות מסוג: ACE Inhibitors ו-ARB. הוכח כי תרופות אלו יעילות בהאטת קצב ההחמרה בתפקוד

ביבליוגרפיה

1. Weber S, Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. <i>Curr Opin Pediatr</i> , 2012;24:212-8.	2. Woolf A & Hillman KA, Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives. <i>BJU International</i> , 2006;99:17-21	3. Westland R, Schreuder MF, Ket JCF & al, Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. <i>Nephrol Dial Transplant</i> , 2013;28:1844-55.	4. Davidson AJ, Uncharted waters: nephrogenesis and renal regeneration in fish and mammals. <i>Pediatr Nephrol</i> , 2011;26:1435-43.	5. Bertram JF, Douglas-Denton R, Diouf B & al, Human nephron number: implications for health and disease. <i>Pediatr Nephrol</i> , 2011;26:1529-33.	6. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL & al, Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. <i>Pediatr Nephrol</i> , 2007;22:1675-1684.	7. Schreuder MF, Safety in glomerular numbers. <i>Pediatr Nephrol</i> 2012;27:1881-7.	8. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB & al, Clinical implications of the solitary functioning kidney. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> , 2013;9:978-86	9. Kabiri D, Arzy Y & Hants Y, Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterus didelphys and obstructed hemivagina with unilateral renal agenesis. <i>Isr Med Assoc J</i> , 2013,15:66.	10. Shapiro E, Goldfarb DA & Ritchey ML, The congenital
--	---	---	---	---	--	---	--	---	---

- and acquired solitary kidney. *Rev Urol*, 2003;5:2-8
11. Cleper R, Mechanisms of compensatory renal growth. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2012;10:152-63.
 12. Brenner BM, Garcia DL & Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other. *Am J Hypertens*, 1988;1:335-47.
 13. Keller G, Zimmer G, Mall G & al, Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*, 2003;348:101-8.
 14. Douglas-Denton R, Moritz KM, Bertram JF & al, Compensatory renal growth after unilateral nephrectomy in the ovine fetus. *J Am Soc Nephrol*, 2002;13:406-10.
 15. Fong D, Denton KM, Moritz KM & al, Compensatory responses to nephron deficiency: adaptive or maladaptive. *Nephrology*, 2014;19:119-28.
 16. Hegde S & Coulthard MG, Renal agenesis and unilateral nephrectomy: what are the risks of living with a single kidney. *Pediatr Nephrol*, 2009;24:439-446.
 17. Heinonen PK, Gestational hypertension and preeclampsia associated with unilateral renal agenesis in women with uterine malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004;114:39-43.
 18. Ibrahim HN, Foley R, Tan L & al, Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*, 2009;360:459-469.
 19. Muzaale AD, Massie AB, Wang M-C & al, Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA*, 2014;311:579-586.
 20. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V & al, Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*, 2009; 76:528-533.
 21. Westland R, Kurvers RAJ, van Wijk JAE & al, Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics*, 2013;131:e478-485.
 22. Schreuder MF, Langemeijer ME, Bokenkamp A & al, Hypertension and microalbuminuria in children with congenital solitary kidneys. *J Pediatr Child Health*, 2008;44:363-8.
 23. Siomou E, Giapros V, Papadopoulou F & al, Growth and function in childhood of a normal solitary kidney from birth or from early infancy. *Pediatr Nephrol*, 2014;29:249-56.
 24. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N & al, Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol*, 2007;22:559-64.
 25. Mei-Zahav M, Korzets Z, Cohen I & al, Ambulatory blood pressure monitoring in children with a solitary kidney- a comparison between unilateral renal agenesis and uninephrectomy. *Blood Press Monit*, 2001;6:263-7.
 26. Spira EM, Jakobi C, Frankenschmidt A & al, Sonographic long-term study: paediatric growth charts for single kidneys. *Arch Dis Child*, 2009;94:693-8.
 27. Van Vuuren SH, Van der Doef R, Cohen-Overbeek TE & al, Compensatory enlargement of solitary functioning kidney during fetal development. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012;40:665-8.
 28. Katzir Z, Biro A, Cernes R & al, Dietary therapy for children with congenital solitary functioning kidney. *ICAN: Infant, Child & Adolescent Nutrition*, 2015;7:94-98.
 29. Erkan E, Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr Nephrol*, 2013;28:1049-1058.
 30. Wuhl E, Trivelli A, Picca S & al, ESCAPE Trial Group, Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. The ESCAPE Trial Group. *N Engl J Med*, 2009;361:1639-50.

כרוניקה

הלוקים בשפעת מפזרים לאוויר נגיפים תוך כדי נשימה



מספר עותקי רנ"א נגיפי במטושים היה קשור ישירות עם תסמינים של מערכת הנשימה העליונה והפוך עם גיל החולה. התעטשות הייתה נדירה, וכן פעולה זו וגם שיעול לא בהכרח ייצרו אירוסולים מדביקים. החוקרים מדביקים כי זיהום בשפעת הוא נפרד במערכת הנשימה העליונה והתחתונה, וכי ייצור טיפיות קטנות בנשימה הוא תוצאה של זיהום בריאות. התופעה של קשר בין קבלת חיסון נגד שפעת, והופעת רנ"א נגיפי באירוסולים בזמן נשימה, דורש אישור נוסף ותיקוף, וכן קביעה האם רנ"א זה הוא של זן הבר או הזן החיסוני. פליטת 10⁴ טיפיות במשך 30 דקות יוצר ריכוז נגיפים באוויר של כ-10³ נגיפים לליטר. אדם שנושם 15 ליטר לדקה יקלוט 150 נגיפים לדקה, בעוד שהמנה המדבקה בשפעת מוערכת בכ-600 נגיפים. כלומר, שהייה קרובה ביותר למשך זמן ארוך מארבע דקות עלולה לגרום הדבקה ממקור זה. לנעמת זאת, בהתעטשות, נפליטים לאוויר כמיליון טיפיות ונוצר ריכוז של 1000 נגיפים לליטר אוויר. כך שבמקרה זה, נשימה במשך פחות מדקה בקרבת החולה המתעטש עלולה לגרום להדבקה. כל החישוב שצוין הוא בהנחה שהנגיפים הנפליטים לאוויר אמנם בעלי כושר הדבקה, שהם שורדים באוויר לפחות 10 דקות, וכי בסביבת החולה אין דילול של האוויר על ידי מערכת אוורור מתאימה.

מקובל להעריך, כי הדבקות בשפעת מאדם לאדם מתרחשות עקב פיזור הנגיפים לאוויר תוך התעטשות או שיעול. אלה פעולות אנרגטיות הגורמות לפיזור של אירוסולים בעלי טיפיות קטנות המסוגלות לחזור למערכת הנשימה התחתונה ולגרום הדבקה. אין מידע מבוסס על פיזור הנגיף מאדם חולה בעת נשימה רגילה, החשוב להערכת נושאי בריאות הציבור והתפשטות מגיפות.

יאן וחב' (PNAS 2018;doi:10.1073/pnas/1716561115) עקבו אחר 355 מתנדבים שלקו בתסמינים חדים של דרכי הנשימה ומתוכם 142 אובחנו כלוקים בשפעת. החוקרים נטלו 218 דגימות כפולות של ממרח אף-לוע ודגימות אוויר נפלט במשך 30 דקות נשימה. החוקרים קבעו גם את החלוקה למקטעי גודל טיפיות - קטנות או גדולות מ-5 מ"מ, ביום הראשון עד השלישי מהופעת התסמינים. נקבעו כמויות עותקי רנ"א נגיפי בכל הדגימות וכושר ההדבקה בתרבית תאים. נמצא כי הממוצע הגיאומטרי של מספר עותקי הנגיף היה 3.8×10^4 ל-30 דקות במקטע הטיפיות הקטן, 1.2×10^4 במקטע הגדולות ו- 8.2×10^8 במטושי האף-לוע. שני גדלי הטיפיות היו קשורים ישירות במדד מסת הגוף (BMI) ובמספר השיעולים, ובקשר הפוך עם יום המחלה מהופעת התסמינים. פיזור הטיפיות היה קשור ישירות גם עם קבלת חיסון נגד שפעת עונתית בשנה הנוכחית או הקודמת.

איתן ישראלי