ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ, КОСТНИ ПРОМЕНИ И ФИЗИОТЕРАПИЯ

Таня Златева¹, Магдалена Близнакова², Димитричка Близнакова¹

¹Катедра „Педиатрия“, Факултет „Медицина“,
Медицински университет – Варна

²Катедра „Обща медицина“, Факултет „Медицина“,
Медицински университет – Варна

CHRONIC KIDNEY DISEASE, BONE CHANGES AND PHYSIOTHERAPY

Tanya Zlateva¹, Magdalena Bliznakova², Dimitrichka Bliznakova¹

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Department of General Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е комплексен, мултисистемен процес. При него се забелязват разлики по отношение на етиологията, развитието на процеса и усложненията в детска и зряла възраст.

Настоящият обзор представя новостите в литературата по отношение на ХБЗ, фокусирайки се най-вече на костните промени и физическата активност при пациентите в детска възраст. Реналната остеодистрофия е свързана не само с намалена костна плътност поради намалена продукция на витамин Д, но и с рахитични промени. Към момента няма литературни данни за физиотерапия, прилагаща се на деца с ХБЗ. Проучванията последните години обръщат голямо внимание на физическата активност в детската популация.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване, ренална остеодистрофия, костни промени, физическа активност

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is a complex, multisystem process. There are multiple changes in terms of etiology, development of the process and the complications in adults and children.

The current review discusses the new aspects in the literature in regard to CKD, focusing mainly on the bone changes and physical activity in patients in pediatric population. Renal osteodystrophy is linked not only to decreased bone density, due to decreased production of vitamin D, but also to rickets changes. So far there is no data in the literature for physiotherapy treatment, currently practiced with children with CKD. Studies in recent years pay attention to physical activity in the pediatric population.

Keywords: chronic kidney disease, renal osteodystrophy, bone changes, physical activity

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) се определя от наличието на бъбречна увреда и степента на бъбречната функция (GFR – glomerular filtration rate), независимо от подлежащата диагноза. Базирайки се на степента на бъбречната функция, ХБЗ има 5 степени (1).

хипертония, диабет, затлъстяване от висцерален тип. Ниските параметри при раждане водят до нарушена нефрогенеза и повишават риска за развитие на ХБЗ, но не и за прогресия до краен стадий на бъбречно заболяване (2).

Патогенезата на ХБЗ е свързана с три основ-

Таблица 1. Стандартизирана терминология за степените на ХБЗ, базирана на Националната бъбречна фондация за последствията от бъбречни заболявания (NKF KDOQI) (1)

Степен	Описание	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	Бъбречна увреда с нормален или повишен GFR	>90
2	Бъбречна увреда с леко намален GFR	60–89
3	Умерено намален GFR	30–59
4	Силно намален GFR	15–29
5	Бъбречна недостатъчност (ХБН, краен стадий на бъбречно заболяване)	<15 или на диализа

Честотата на ХБЗ в детската възраст е приблизително 18:1 000 000. Прогнозата на заболяването се е подобрила драстично последните години, благодарение на напредъка на храненето, новите терапии – еритропоетин и растежен хормон, диализните техники и развитието на бъбречните трансплантации (1).

При децата ХБЗ е най-често резултат от вродени, придобити, наследствени или метаболитни бъбречни заболявания. В зависимост от възрастта на пациента причините за ХБЗ са различни (1).

ни фактора – хиперфилтрационна увреда, протеинурия и хиперфосфатемия.

Хиперфилтрацията е важен фактор за гломерулната деструкция. При загуба на нефрони, оставащите преминават процес на структурна и функционална хипертрофия, водеща до повишаване на гломерулния кръвоток. Въпреки че в началото компенсаторната хиперфилтрация временно запазва общата бъбречна функция, с времето се наблюдава прогресивна увреда на интактните гломерули. Това вероятно е директен ефект от повишеното хидростатич-

Таблица 2. Причини за ХБЗ според възрастта

Възраст	Най-чести причини за ХБЗ
< 5 години	Вродени аномалии (бъбречна хипоплазия, дисплазия или обструктивна уропатия) Вроден нефротичен синдром, кортикална некроза, фокална сегментна гломерулосклероза, автозомна рецесивна бъбречна поликистоза, ХУС, Prune Belly Syndrome
> 5 години	Най-често поради гломерулонефрит (вкл. лупусен гломерулонефрит) Наследствени заболявания – например синдром на Alport
Независимо от възрастта	Метаболитни заболявания – цистиноза, хиперокалсурия Наследствени заболявания – автозомно доминантна и автозомно рецесивна бъбречна поликистоза

При възрастни по-често причините за ХБЗ са диабетна нефропатия, хипертония, автозомно доминантна бъбречна поликистоза (2).

Новите проучвания обръщат внимание на децата, родени с ниско тегло или малки за гестационната си възраст. Тези деца имат повишен риск не само от развитие на ХБЗ, но и от

но налягане върху капилярната стена и/или от токсичния ефект от повишеното преминаване на протеини през капилярната стена. С прогресията на заболяването се увеличава броят на склерозирани нефрони, а при интактните персистира хипертрофия, повишен гломерулен кръвоток и хиперфилтрационна увреда (1).

Протеинурията е вторият важен фактор в развитието на ХБЗ. Протеините, преминаващи директно през капилярната стена, имат директен токсичен ефект върху тубулните клетки. Токсичният ефект заедно с моноцитите и макрофагите забързват процеса на гломерулна склероза и тубулоинтерстициална фиброза. Неконтролираната хипертония изостря прогресията чрез артериолна нефросклероза и увеличаване на хиперфилтрацията (1).

При прогресията на ХБЗ и загубата на нефрони нивата на фосфат в кръвта се поддържат чрез намаляване на тубулната реабсорбция на филтрирания фосфат в съхранените нефрони под влиянието на паратхормона и фибробласт растежен фактор 23 (FGF23). Тези два адаптационни механизма са лимитирани и независимо от тях, при напредване на ХБЗ до IV-V степен, хиперфосфатемията се развива. Повишението нива на фосфати, от своя страна, имат важна роля в развитието на бъбречни промени при ХБЗ – чрез подтискане на 1- α -хидроксилазната активност и последващ дефицит на калцитриол. В паращитовидните жлези хиперфосфатемията независимо от нивата на калций и калцитриол води до нодуларна хиперплазия и повишаване секрецията на паратхормон (4).

Хиперфосфатемията води до прогресия на ХБЗ и чрез отлагане на калциев фосфат в интерстициума и кръвоносните съдове. Това е важен механизъм в развитието на вторична хипертония при тези пациенти. Хиперлипидемията, която често се среща при пациенти с ХБЗ, може да влоши гломерулната филтрация чрез оксидант-медирана увреда (1).

Клиничната картина е изключително разнообразна в зависимост от подлежащото бъбречно заболяване. При малки деца и тинейджъри с ХБЗ поради хроничен гломеруло-нефрит се наблюдават отоци, хипертония, хематурия и протеинурия. При кърмачета и малки деца с вродени заболявания като бъбречна дисплазия или обструктивна уропатия могат да се проявят още в неонаталния период със затруднено хранене, полиурия, дехидратация, инфекции на пикочните пътища или бъбречна недостатъчност. Често срещани неспецифични оплаквания са главоболие, астено-адинамия, анорексия, повръщане, полидипсия, полиурия и др. При децата с ХБЗ се наблюдава

нарушен растеж и костни промени поради бъбречна остеодистрофия (1).

Най-честите усложнения на ХБЗ в детска възраст са хипертония, анемия, нарушен растеж и костни промени. Хипертонията е свързана с повишена продукция на ренин, поради гломерулно заболяване и/или задръжка на течности. Изключително важно е децата, които имат повишен обем заради задръжка на течности, да спазват диета с лимитиране на солта.

Анемията е резултат от неадекватна продукция на еритропоетин. Това се наблюдава най-вече при пациенти с ХБЗ III-IV ст.

Ниският ръст е едно от дългосрочните усложнения на ХБЗ в детската популация. То е съвкупност не само от резистентността към растежния хормон, но и от реналната остеодистрофия, анемията, малабсорбционния синдром при тези пациенти. Калцитриолът има дозозависим инхибиторен ефект върху клетъчната пролиферация *in vitro* както върху хондроцити, така и върху остеобластоподобните клетки и нито растежният хормон, нито инсулиноподобният растежен фактор 1 (IGF-1) могат да го преодолеят (5).

Реналната остеодистрофия представлява широк спектър от скелетни аномалии, включващи заболявания с висока до ниска степен на реорганизация на костната тъкан. Механизмите за развитие на ренална остеодистрофия са подобни при деца и възрастни, но забавеният растеж и костните деформитети са специфични за детската възраст (5).

Патофизиологията на заболяването е комплексна. При 50% загуба на бъбречна функция спадат и нивата на 1,25-дихидрокалциферол – активната форма на витамин Д, поради намалена ензимна активност на 1- α -хидроксилаза. При спад в нивата на активната форма на витамин Д, тънките черва не абсорбират напълно калций, появява се хипокалциемия. От своя страна паращитовидните жлези започват усилена секреция на паратхормон, за корекция на хипокалциемията, при което се извлича калций от костите, за да се нормализират нивата му в кръвта. При ХБЗ IV степен компенсаторните механизми, коригиращи фосфатната екскреция, вече са недостатъчни и появяващата се хиперфосфатемия допълнително задъл-

бочава хипокалциемията и повишената секреция на паратхормон (1,4).

През 2016 г. Pereira et al правят проучване сред 106 деца с ХБЗ II-V степен, изследвайки характеристиките на костния слой при ремоделирането от промените при ХБЗ. В проучването се наблюдават места със задебеляване, както при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм. При здрави индивиди такива не се наблюдават. Тези промени са различни по брой и големина в зависимост от нивата на паратхормон и степента на костно засягане. Тези райони имунореактивно взаимодействат с рецептора на паратхормона (PTHrP) (8).

Клинично реналната остеодистрофия се изразява чрез мускулна слабост, болки по костите и фрактури при леки удари. При подрастващите ниските нива на активната форма на витамин Д водят до рахитични промени – варусни и валгусни промени в дългите кости, промени в епифизите на бедрените кости. При рентгенография на ръце и колена могат да се видят типичните промени на субпериостална резорбция, със задебеляване на метафизите (1).

Всички тези механизми и промени при пациенти с ХБЗ са добре известни. Затова лечението на костни промени се фокусира на прием на витамин Д-аналоги и калциеви заместители. При това, в някои случаи може да се наблюдава обратното – свръхсупресия на паратхормона и последваща остеомалация.

Освен всички тези фактори, при различните раси костните маркери могат да варират. През 2021 г. Laster et al. публикуват проучване сред 762 деца на възраст между 1,5 и 18 години, всички с ХБЗ I до IV степен, в което изследват линейните зависимости между расата, риска от фрактури и нивата на паратхормон, витамин Д и с-терминален фибробласт растежен фактор. Проучването доказва, че независимо от ниските изследвани нива на 25-хидроксивитамин Д, афроамериканските и латиноамериканските имат по-ниска честота на фрактури в сравнение с кавказките деца (3).

През 2009 г. препоръките за диагностика и лечение на глобална организация за бъбречни заболявания (KDIGO) предлагат TMV класификация при костни промени при ХБЗ. Класификацията се фокусира не само на реорганизацията на костна тъкан (T – turnover) при ХБЗ,

но и на минерализацията (M) и обема (V) при оценка на костни биопсии (6).

През 2010 г. Bakaloglu et al. публикуват проучване, в което са включени 161 деца с ХБЗ на перитонеална диализа. При тях са сравнени костни промени на биопсия, заедно с някои лабораторни маркери. Те обобщават, че въпреки че костната реорганизация и минерализация корелират с някои биохимични показатели – серумното ниво на общия калций, алкална фосфатаза и интактният паратхормон, това все още не е достатъчно, за да се оценят напълно костните промени при ХБЗ (6,7).

Растежът е важен показател за здравето на детето. Затова при ХБЗ се обръща внимание не само на лечението на подлежащото бъбречно заболяване, но и на костните промени и ниския краен ръст. Към момента няма данни за физиотерапевтични процедури, които се прилагат на деца с ХБЗ. През последните години се обръща особено внимание на физическата активност на тази популация. Още през 1999 г. Sabath обръща внимание на проблема, като насърчава допълнително изследване и активен начин на живот на пациентите с ХБЗ (11).

2014 г. Akber et al. провеждат 12-седмично изследване на физическата активност на 44 деца с ХБЗ краен стадий. Всички участници са били обучени как да повишават броя стъпки всяка седмица, за да достигнат препоръките по пол (за момчета – 15 000 стъпки/дневно и за момичета 12 000 стъпки/дневно). От тях 33 носят редовно пedometer. Началото и краят на периода са оценени физически чрез 6-минутен тест за вървене. Въпреки че резултатите не показват сигнификантно увеличаване на броя стъпки, участниците подобряват изминатата дистанция на 6-минутния тест, включително трансплантираните пациенти (10).

През 2019 г. Abd-Elmonem et al. провеждат проучване сред 32 деца с ХБЗ, на възраст от 8 до 12 години, с еднаква честота на двата пола. Участниците са разпределени в две групи – една със стандартни медицински грижи, без промяна в двигателната активност и втора – със стандартни медицински грижи и повишена двигателна активност. Втората група провежда упражнения, с повишаване степента на трудност 60 мин, два пъти седмично, в продължение на 6 месеца. В края на периода е извършен 6-минутен тест за вървене и скала

за оценка на качеството на живот на пациентите. В началото няма сигнификантни разлики в качеството на живот. В края на проучването деца, които са изпълнявали упражнения през изминалите 6 месеца имат подобрени показатели ($p < 0,5$). Това доказва, че упражненията заедно със стандартните медицински грижи могат да подобрят качеството на живота и функционалния капацитет на тези пациенти (9).

Хроничното бъбречно заболяване, макар и не най-честото заболяване в детската популация, и мултидисциплинарният подход към него са от изключително важно значение за правилното развитие на детето.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nelson Textbook of Pediatrics, 20 edition, 2016, Chapter 535
2. Tasic V, Janchevska A, Emini N, Sahpazova E, Gucev Z, Polenakovic M. Chronic kidney disease - pediatric risk factors. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2016;37(1):9-13. doi: 10.1515/prilozi-2016-0003. PMID: 27442412.
3. Laster M, Denburg M, Okuda Y, Kumar J, Furth S, Warady B, Kalantar-Zadeh K, Norris K, Salusky IB. Race and Ethnicity Predict Bone Markers and Fracture in Pediatric Patients With Chronic Kidney Disease. J Bone Miner Res. 2021 Feb;36(2):298-304. doi: 10.1002/jbmr.4182. Epub 2020 Oct 23. PMID: 32960469.
4. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. Bone. 2017 Jul;100:80-86. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.023. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28119179; PMCID: PMC5502716.
5. Salusky IB, Kuizon BG, Jüppner H. Special aspects of renal osteodystrophy in children. Semin Nephrol. 2004 Jan;24(1):69-77. doi: 10.1053/j.semnephrol.2003.08.009. PMID: 14730512.
6. Jorgetti V, Drüeke TB. Value of the new bone classification system for pediatric patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct;5(10):1730-1. doi: 10.2215/CJN.07620810. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20876672.
7. Bakaloglu SA, Wesseling-Perry K, Pereira RC, Gales B, Wang HJ, Elashoff RM, Salusky IB. Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct;5(10):1860-6. doi: 10.2215/CJN.01330210. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20634327; PMCID: PMC2974387.
8. Pereira RC, Andersen TL, Friedman PA, Tumber N, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Bone Canopies in Pediatric Renal Osteodystrophy. PLoS One. 2016 Apr 5;11(4):e0152871. doi: 10.1371/journal.pone.0152871. Erratum in: PLoS One. 2016;11(5):e0155663. PMID: 27045269; PMCID: PMC4821625.
9. Abd-Elmonem AM, Al-Tohamy AM, Galal RE, Abd-Elhalim FA. Effects of progressive resistance exercises on quality of life and functional capacity in pediatric patients with chronic kidney disease: a randomized trail. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2019 Jun 1;19(2):187-195. PMID: 31186389; PMCID: PMC6587089.
10. Akber A, Portale AA, Johansen KL. Use of pedometers to increase physical activity among children and adolescents with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2014 Aug;29(8):1395-402. doi: 10.1007/s00467-014-2787-6. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24648129; PMCID: PMC4074553.
11. Sabath RJ. Exercise evaluation of children with end-stage renal disease. Adv Ren Replace Ther. 1999 Apr;6(2):189-94. doi: 10.1016/s1073-4449(99)70051-8. PMID: 10230889.

Адрес за кореспонденция:

д-р Таня Златева
Катедра „Педиатрия“
Факултет „Медицина“
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9002
e-mail: t92@abv.bg