

ההשפעה של מספר נפרונים נמוך בילודים על הסיכון למחלת כליות כרונית בגיל המבוגר

תקציר

למרות פגיעות נשנות בכליה לאורך החיים, אין יצירה של נפרונים חדשים בשל התמיינות מתואמת ומלאה של תאי האב לנפרונים בסוף ההיריון. מספר הנפרונים נקבע במהלך ההיריון על ידי גורמים גנטיים, סביבתיים ומיילודיים, עם שונות גבוהה בקרב האוכלוסייה. מספר נפרונים נמוך בלידה מעלה באופן משמעותי את הסיכון למחלת כליות כרונית בגיל המבוגר. סביבה תוך רחמית לא תקינה ולידה מוקדמת מפריעות לתהליך יצירת הנפרונים ומעלות באופן משמעותי את הסיכון למחלת כליות באוכלוסיות אלו. מאמר סקירה זה מתאר את התהליכים הקובעים את מספר הנפרונים בכליה כמו גם את ההשלכות של ירידה במספר זה לבריאות הכליה באוכלוסיות בסיכון ומציע כיוונים עתידיים להתמודדות עם הבעיה.

יניב מקייס^{1,2}הילה קליין¹גלעד לזרוביץ^{2,3}עודד וולובלסקי^{1,2}¹היחידה לנפרולוגיה ילדים, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים²הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית, ירושלים³המחלקה לנאונטולוגיה, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים

מילות מפתח: מחלת כליות כרונית; תאים פרוגניטורים לנפרונים; ביולוגיה התפתחותית; סביבה תוך רחמית; לידה מוקדמת.

Keywords: Nephron progenitor cells; Nephron endowment; Nephrogenesis; Chronic kidney disease; End stage renal disease.

הקדמה

השכיחות העולמית של מחלת כליות כרונית מוערכת במעל 10% מהאוכלוסייה [1]. בישראל, נכון לשנת 2019, מטופלים לפי נתוני משרד הבריאות מעל 6,800 איש בדיאליזה כרונית בשל מחלת כליות סופנית. מעל 450 איש עוברים השתלת כליה כל שנה בישראל ורבים נוספים נמצאים ברשימת המתנה הולכת ומתארכת להשתלה מתורם מת בשל מחסור חמור באיברים [2]. התמותה העיקרית בחולי כליות נובעת מסיבוכים קרדיווסקולריים המואצים בשלבים המתקדמים של מחלת כליות כרונית. בעולם המתפתח שיעור התמותה ממחלת כליות כרונית גבוה בשל זמינות נמוכה של צוות רפואי וסיעודי מותאם הנותן שירותי דיאליזה ומבצע השתלת כליה [3].

מחלת כליות כרונית היא לרוב ללא תסמינים בשלביה המוקדמים. זיהוי מוקדם באוכלוסיות בסיכון גבוה אפשרי באמצעות בדיקות פשוטות כדוגמת בדיקות סקר של קיראטינין בנסיוב (סרום) ובדיקת שתן כללית באוכלוסייה, בייחוד המבוגרת. דרך חשובה נוספת להתמודדות עם מחלת כליות כרונית היא מניעה וטיפול בגורמי סיכון למחלה, על מנת להאט את קצב התקדמותה. בין גורמים אלה ניתן למנות עודף משקל, יתר לחץ דם וסוכרת, השכיחים מאוד בעולם המערבי ובכלל. עם זאת, הסיכון למחלת כליות כרונית נקבע כבר בחיים התוך רחמיים. מחקרים מדגימים קשר הדוק בין מספר הנפרונים בלידה לבין הסיכון למחלת כליות בהמשך החיים [4]. זיהוי מוקדם של אוכלוסיות בסיכון למחלת כליות כרונית בשל מספר נפרונים נמוך יכול לנתב מאמצים להאט ההתדרדרות

של תפקוד הכליות באמצעות שליטה מיטבית על לחץ דם, ערכי סוכר, חלבון בשתן ושינוי באורח החיים. המאמר שלפנינו יסקור את הקשר בין מספר נפרונים נמוך בלידה למחלת כליות, את הגורמים המעורבים בקביעת מספר הנפרונים ויציע דרכים להורדת שכיחותן של מחלת כליות כרונית עוד בשלבים הראשונים של החיים.

התפתחות הכליה וגורל הנפרונים

הכליה המטנפרית האנושית מתחילה להתפתח בשבוע החמישי להריון לאחר התנוונות מוקדמת של שתי מערכות כליה פרימיטיביות, הכליה הפרונפרית והכליה המזונפרית. הכליה נוצרת בעקבות הנצה והסתעפות של ה-^{UB} ureteric bud מתוך הצינורות הוולפיאניים לתוך המזנכימה המטנפרית. שורה ארוכה של הסתעפויות של ה-^{UB} יוצרת את מערכת הניקוז של הכליה מהחלקים המרוחקים של הצינורות המאספים ועד לקצה הרחיקני (דיסטלי) של השופכן המתחבר לשלפוחית השתן. התאים בקצות ה-^{UB} משרים על התאים במזנכימה המטנפרית אשר באים איתם במגע סביבה המעודדת אותם להפוך לתאי אפיתל ובהמשך לתאים פרוגניטורים לנפרונים (NPC, Nephron progenitor cells). תאים אלה יתמינו בסופו של דבר עד ליצירה של נפרון שלם מהקפסולה על שם באומן ועד הצינורות המאספים של הנפרון [5].

מספרם הסופי של הנפרונים נקבע על ידי תאי ה-NPC. האם יעדיפו להתחלק כדי להגדיל את מאגר התאים וליצור מקור לנפרונים נוספים, להתמייין לחלקים השונים של הנפרון או לעבור מוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס). אופי

החיים, הרי שבהמשך הוא מגביר את הסיכון למחלות כליה באופן משמעותי [10, 11]. מספר נמוך של נפרונים מביא לסינון יתר של הדם על ידי הנפרונים הנותרים. סינון יתר יכול להביא לשינויים מבניים ותפקודיים אדפטיביים ולא אדפטיביים בנפרונים הנותרים, כמו הרחבת שטח הפנים של הפקעיות (גלומרולוס) והגברת הלחץ בנימית של הפקעית (הקפילרה הגלומרולרית). כך לדוגמה, יש מתיחה של תאי הפודוציטים הממלאים תפקיד חשוב בשמירה על המחסום של הפקעיות ומניעת דליפה של חלבונים לזרם השתן. הופעה של חלבון בשתן (פרוטאינוריה) היא בעצמה רעלני ומביאה לפגיעה נוספת בתפקוד הכליות. בנוסף, קושי בהפרשה מספקת של נתרן מוביל ליתר לחץ דם שמחריף גם הוא את הפגיעה בכליות. בנוסף, העומס התפקודי על הנפרונים הנותרים מביא לעומס פעילות גדול על צנרת הנפרונים, לדוגמה, בביצוע ספיגה מוגברת מחדש ויצירת רדיקלים חופשיים [12]. שינויים אלה מביאים לבסוף לפגיעה בלתי הפיכה בנפרונים על ידי טרשת (סקלרוזיס) מוקדי ויצירה של מעגל אכזר שבו מספר נפרונים נמוך מביא לפגיעה בנפרונים הנותרים וחוזר חלילה (תרשים 1). פגיעות חוזרות ונשנות בתפקוד הכליות לאורך החיים מביאות לירידה במספר הנפרונים בכליה ללא יכולת שיקום. פגיעות אלו כוללות אירועי פגיעה חדה כמו חשיפה לתרופות ואירועי התייבשות, או פגיעות בעלות אופי כרוני כגון יתר לחץ דם וסוכרת. ירידה זו מעמידה בסיכון מוגבר למחלת כליות כרונית אנשים שמספר הנפרונים שלהם נמוך מלכתחילה [13].

מספר הנפרונים בלידה משתנה ויכול לנוע בין 200,000 למעל 2,000,000 באנשים בריאים. לטווח זה יש השפעה חשובה על הסיכון לפתח מחלת כליות ויתר לחץ דם בעתיד [14]. לפיכך, גם במצב תקין, מספר נפרונים נמוך בלידה מגביר את הסיכון ללקות במחלת כליות כרונית בגיל המבוגר. על אחת כמה וכמה, חולים עם מומים מולדים בכליה כדוגמת כליה בודדת או כליות היפופלסטיות על רקע גנטי או אידיופטי נמצאים גם הם בסיכון מוגבר למחלת כליות כרונית. לכן, למרות שערכי הקריאטינין במטופלים אלו יכולים להיות תקינים, הרי שהם דורשים מעקב ארוך טווח אחר תפקוד הכליה והתפתחות מחלת כליה כרונית. כמו כן, פגיעה בהתפתחות הכליה כדוגמת דיספלזיה של הכליה, יכולה להביא ליתר לחץ דם והופעת חלבון בשתן. מוטציות בגנים שונים הקשורים להתפתחות הכליה יכולות להביא למספר נפרונים נמוך, לדוגמה בגנים מסוג *GDNF/RET*, *Six1*, *Eya-1*, *PAX2* ואחרים (תרשים 2). פגיעה בגנים הללו יכולה להוביל להתפתחות של כליות קטנות ולעיתים למבנה לא מאורגן (דיספלזיה) וכן לירידה במספר הנפרונים [15]. בשנים האחרונות מתרבות העדויות האפידמיולוגיות על כך שמצבים סביבתיים המביאים לפגיעה בהתפתחות הכליה ברחם, כגון מצב תזונתי ירוד של האישה ההרה, מביאים לירידה במספר הנפרונים ולעלייה בסיכון למחלות כליה. כמו כן, לידה מוקדמת המונעת התפתחות תקינה של הנפרונים מפחיתה את מספר הנפרונים המתפקדים ומעלה איתם את הסיכון למחלת כליות כרונית.

ההתנהגות של תאי ה-NPC מושפע מגורמים סביבתיים ברחם ומתקשורת עם תאים אחרים בכליה המתפתחת. עם זאת, הם מושפעים גם מתהליכים פנימיים. כך למשל הודגם שתאי NPC ותיקים יותר יעדיפו להתמייין לחלקי הנפרון בעוד שתאים צעירים יעדיפו להמשיך להתחלק ולהגדיל את מאגר תאי ה-NPC במזנכימה. הודגם, גם כי העברה של תאים בוגרים יותר לסביבה צעירה באמצעות מיקרו-השתלה מובילה אותם להתנהג באופן דומה לתאים צעירים [6].

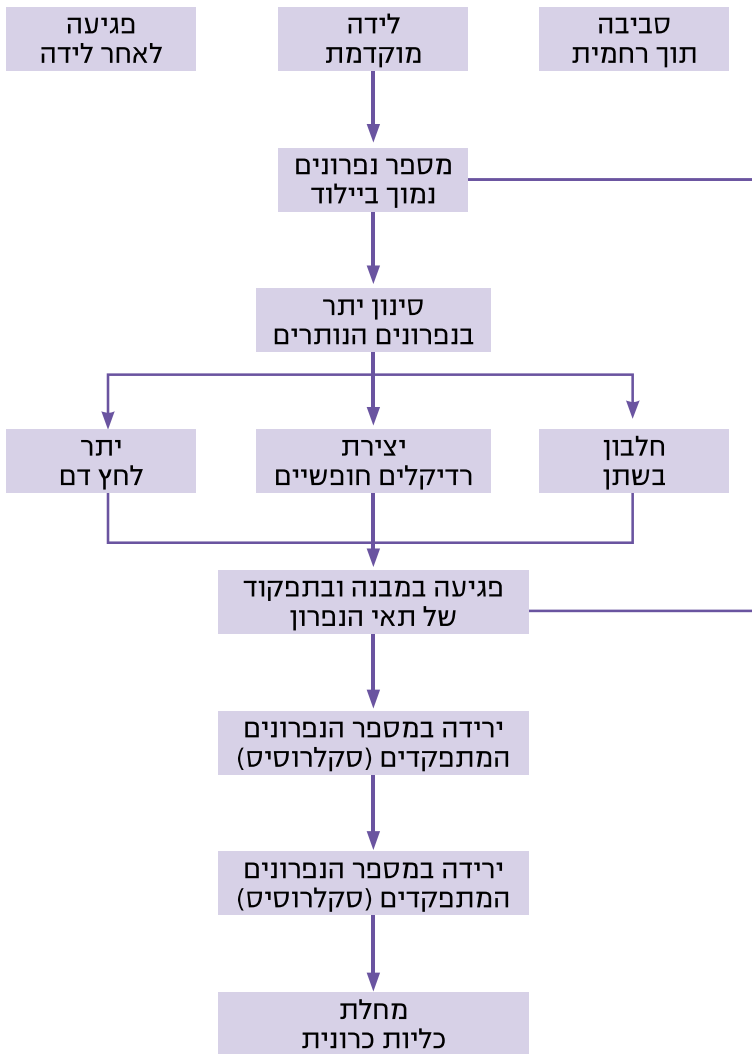
סביב שבוע 35 להיריון בבני אדם מתרחשת התמיינות בו זמנית של כל תאי ה-NPC. תופעה זו מונעת יצירה של נפרונים חדשים החל משלב זה והלאה. התהליכים המביאים לשינוי פתאומי זה עדיין אינם ברורים. יש

- מחלת כליות כרונית היא שכיחה ובעלת השלכות בריאותיות משמעותיות, ולכן יש להקדיש מאמצים למנוע אותה בשלביה המוקדמים, עוד בזמן התפתחות הכליה בעובר.
- מספר נפרונים נמוך בעת הלידה נמצא בקשר ישיר לסיכון מוגבר למחלת כליות כרונית בבוגר בשל העדר יצירת נפרונים חדשים לאחר הלידה.
- מבוגרים בעלי רקע של עיכוב בגדילה תוך רחמית ולידה מוקדמת נמצאים בסיכון מוגבר למחלת כליות כרונית.

דיווחים על המשך יצירה לא אפקטיבית של נפרונים המביאה ליצירה של נפרונים בעלי מבנה פגום לאחר לידה מוקדמת [7]. הודגם בעבר שמחיקה של הגן *Tsc1* בתאי ה-NPC יכולה להביא לשינויים בהתנהגות תאי ה-NPC, להאריך את משך יצירת הנפרונים ואף להעלות את מספר הנפרונים בלידה בעד כ-50% [8]. כיום מחפשים אחר מטרות נוספות שישפיעו על תאי ה-NPC לייצר מספר גבוה יותר של נפרונים. שינויים בסביבה התוך רחמית המשפיעים על הפעילות המטבולית או על דפוסים אפיגנטיים יכולים להשפיע גם כן על גורל ה-NPC. לסיכום, גודל מאגר תאי ה-NPC והתנהלותם יקבעו את מספר הנפרונים בלידה אשר ימשיכו לשמש את הילוד עד סוף חייו.

ההשלכות של מספר נפרונים נמוך בלידה

Barker [9] טבע בעבר את הביטוי "developmental origin of disease", בהתייחסותו לכך שחלק מהמחלות המופיעות בגיל המבוגר בבני אדם נובעות מפגיעה בהתפתחות המערכות השונות בשלב העוברי, כדוגמת מחלות קרדיווסקולריות. על סמך אותם עקרונות הציע Brenner את ההיפותזה אודות חשיבות מספר הנפרונים הנמוך בכליה. לפי תיאוריה זו, מכיוון שאין יכולת יצור מחדש נפרונים בעקבות פגיעה בכליה, הרי שבעוד שמספר נפרונים נמוך מספק את צרכי הגוף בשלבים הראשונים של



האתגרים בהערכת מספר הנפרונים בכליה

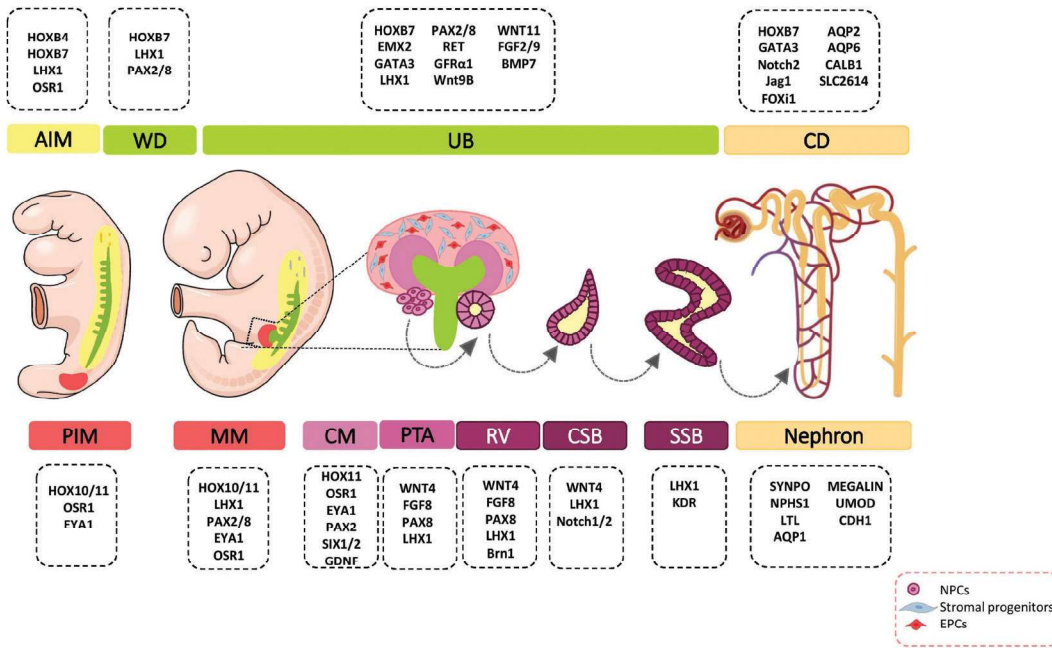
הוכחת הקשר בין מספר נפרונים נמוך למחלת כליות כרונית בעתיד היא מאתגרת בבני אדם בשל העדר יכולת למדוד באופן ישיר את מספרם. ההערכה של מספר הנפרונים מבוצעת היום בעזרת סמנים נלווים כדוגמת תפקוד הכליה, ממצאי הדימות והערכה היסטולוגית. הערכת תפקוד הכליות מתבססת היום בעיקר על ערכי הקריאטינין בנסיוב ובאיסוף שתן. עם זאת, ערכי הקריאטינין בנסיוב אינם עולים למרות ירידה משמעותית במספר הנפרונים בכליה, לנוכח העודף במספר הנפרונים ויכולת העלאת הסינון בנפרון בודד. לראיה, תרומת כליה המצמצמת את מספר הנפרונים בחצי, לרוב לא מביאה לעלייה בערכי הקריאטינין בנסיוב. עלייה בקריאטינין מתרחשת רק כאשר נחצה סף של מספר נפרונים המוערך בשיעור של 60% לפחות ממסת הנפרונים, אשר יביא לפגיעה תפקודית ביכולת פינוי הקריאטינין בכליה. סקירת על שמע (US) של הכליות יכולה לסייע בהערכת גודל הכליה ועובי הקורטקס של הכליה, אשר לכאורה נמצאים במיתאם עם מספר הנפרונים, או באמצעות בדיקה איזוטופית במיפוי גרעיני של הכליה. מספר הנפרונים לא ניתן להערכה מביופסיית כליה בודדת, אך בדיקה זו יכולה לתת מידע על צפיפות הנפרונים. לצרכים אפידמיולוגיים, ניתן לקבל הערכה טובה יותר באמצעות אוטופסיה. כיום מפותחות שיטות חדשות יותר שיוכלו לתת הערכה של מספר הנפרונים באמצעות (דימות כמו MRI) [16]. הדמיה כדוגמת MRI [16]. המחקר היום מתמקד בגורמים המשפיעים על מספר הנפרונים ומבוסס על חיות מודל. במקרים אלה ניתן לבצע את ספירת הנפרונים על ידי ספירה ידנית לאחר המסה בחומצה של הרכיבים הלא פקעיתיים (גלומרולריים) ושיטות סטראוסטקטיות [8]. שיטות אלו מבוססות על הערכה בלבד של מספר הנפרונים וניתנות לביצוע רק לאחר המתה של חיות המודל. פיתוח נוסף של השיטות האלו יאפשר מבחינה מחקרית להעריך את מספר הנפרונים בחיות מודל ובבני אדם, עם יישומים קליניים משמעותיים. מעבר להשפעה הישירה על התפקוד הכלייתי, למספר נפרונים נמוך ישנה השפעה עקיפה על הסיכון ליתר לחץ דם [17]. למידע זה עשויה להיות חשיבות מיוחדת בעיקר בילדים ובמטופלים צעירים.

חשיבות הסביבה התוך הרחמית והשפעותיה על התפתחות הכליה

הפרעה בגדילה תוך רחמית היא קבוצה הטרוגנית של מצבים המפריעים לעובר לשגשג. מצב זה יכול להיגרם בשל הפרעות גנטיות, גורמים סביבתיים, הריון מרובה עוברים ומצבים מילדותיים כדוגמת רעלת הריון והפרעות בתפקוד השליה. קיים קושי להפריד בין הגורמים השונים המובילים להפרעה בגדילה התוך רחמית ולמשקל לידה נמוך. לנכללים בקבוצה זו יש כליות קטנות עם מספר נפרונים נמוך וסכנה מוגברת למחלת כליות כבר בילדות וגם בגיל המבוגר [18]. כך לדוגמה, במחקר שבדק 35

תרשים 1: מנגנון פגיעה מוצע במספר נפרונים נמוך בלידה – מספר נמוך של נפרונים בלידה מביא לעבודה מאומצת של סינון הדם על ידי הנפרונים הנותרים. תופעה זו מביאה ליצירת מעגל אכזר שבו עומס העבודה בשל מיעוט נפרונים מביא לפגיעה בנפרונים הנותרים. פגיעה זו מתרחשת בין היתר בעקבות הפרשת חלבון בשתן שהינו טוקסי לצורת הנפרון, פגיעה במבנה הנפרון, פגיעה באוכלוסיות התאים השונות בו ויצירה של רדיקלים חופשיים בשל הפעילות המוגברת. בסופו של דבר, תהליכים אלה מביאים לעלייה בסיכון למחלת כליות כרונית בגיל המבוגר.

ילודים שנולדו במועד במשקל לידה נמוך ונפטרו מסיבות שונות בשבועיים לאחר לידתם, הודגם קשר ישיר בין משקל הלידה למספר הפקעיות בכליה באוטופסיות. בילודים אלה היה יחס הפוך לגודלם, שנובע ככל הנראה בשל תסנין יתר על ידי הנפרונים הנותרים [19]. הממצאים נכונים למשקל לידה נמוך גם בילודים שנולדו במועד ולא רק במקרה של לידה מוקדמת. חשוב מצבים סביבתיים כגון זיהומים תוך רחמיים, רעלת וסוכרת הריון כמו גם חשיפה לעישון עלולים להעלות את הסיכון למחלת כליות כרונית בצאצאים, הן באופן עקיף בשל פגיעה בגדילת העובר והן באופן ישיר בשל פגיעה בתהליך



תרשים 2: גנים המעורבים במספר תאי Nephron progenitor cells והתמיינותם. גודל התאים נשלט על ידי גנים שונים במהלך תהליך יצירת הכליה כאשר הכליה העוברית מתמיינת מהמזודרם הקדמי לקבלת הצינורות המאספים והשופכן ומהמזודרם האחורי עד יצירת הנפרון הבוגר (התרשים לקוח מהמאמר של Koshdel Ran N [30]).

AIM, anterior intermediate mesoderm; CD, Collecting duct; CM, comma-shaped body; MM, metanephric mesenchyme; PIM, posterior intermediate mesoderm; PTA, pre-tubular aggregate; RV, renal vesicle; SSB, S-shaped body; UB, ureteric bud; WD, Wolffian duct;

ב-NPC במהלך ההיריון. על סמך שינויים אלה הודגם כי עלייה בפעילות של מסלול mTORC1 או תוספת של חומצה אמינית מסוג מתיונין במי השתייה במהלך ההיריון ממתנות את הירידה בנפרונים כתוצאה מהגבלה הקלורית במהלך ההיריון [23]. מחקרים קליניים העלו גם קשר אפשרי בין מחסור במיקרונוטריאנטים לסיכון מוגבר לפגיעה בהתפתחות הכליה כדוגמת מחסור בוויטמין A היכול להביא לפגיעה בהתמיינות תאי הגזע דרך קולטן לחומצה רטינואידית ומחסור בוויטמין B12 וחומצה פולית דרך השפעה על רמות ההמוציסטאין בכליה המתפתחת [24, 25]. יעילותם של תוספות אלו דורשת מחקר נוסף. בדומה לתת תזונה, הודגם מהצד השני, כי תזונה עשירה בשומנים ובפחמימות בחיות מודל עלולה להביא לפגיעה בהתפתחות הכליה וכי השמנה אימהית יכולה להיות קשורה לסיכון מוגבר למחלת כליות כרונית באופן בלתי תלוי [26]. לסיכום, לתזונה מאוזנת במהלך ההיריון ישנה חשיבות רבה בשמירה על בריאות הכליה לטווח ארוך בצאצאים.

הקשר בין לידה מוקדמת למחלת כליות כרונית

שיעור ההישרדות בלידות המוקדמות עולה באופן מרשים בזכות שיפור דרמטי ביכולות הטיפול בילודים ביחידות לטיפול נמרץ, כמו גם השימוש בסטרואידים לפני הלידה ובסורפקטנט אשר מזרזים את הבשלת הריאות. בהתאם לעקרונות של בייקר שתוארו קודם לכן, פגיעה בהתפתחות האברים בעובר בשל לידה מוקדמת יכולה להביא למחלות בגיל המבוגר. בעוד שעיקר הדגש ניתן עד כה לפגיעות הנזירולוגיות והנשימתיות ארוכות הטווח בפגים, מתברר כי לידה מוקדמת מהווה סיכון גם למחלות כליה בגיל המבוגר. מספר מחקרים אפידמיולוגיים גדולים

הנפרוגנזה. כך לדוגמה, הודגם כי חשיפה לעישון אימהי ברחם יכולה להביא לפגיעה מיטוכונדריאלית המביאה להפרעה בהתפתחות הכליה של העובר [20]. תרופות שונות כדוגמת חסמי Angiotensin converting enzyme יכולות אף הן לפגוע בהתפתחות הכליה, ולכן חל איסור להשתמש בהן בעת ההיריון במידת האפשר.

כמו כן, פגיעה בתפקוד השליה כגון במצב של כוריואמיניוניטיס במצב דלקתי מוגבר, יכולה להפריע לצמיחה התוך רחמית של העובר ולהתפתחות הכליה. בנוסף, ייתכן כי חוסר בשלות של מבנים שונים בתוך הכליה, כגון הפודוציטים וכלי הדם, מחמיר עוד יותר את הפגיעה בכליה. תת תזונה של האם היא אחד מגורמי הסיכון לפגיעה ארוכת טווח בתפקוד הכליה בצאצא בהמשך חייו. הידע האפידמיולוגי המוקדם לכך לקוח ממחקרים שעקבו אחר צאצאים של נשים שהיו בהיריון בעת רעב במהלך מלחמת העולם השנייה. נמצא כי לצאצאים אלה ישנו סיכון מוגבר להיפרליפדמיה, סוכרת ומחלות לב, כמו גם לבריאות הכליה כפי שהשתקף בנטייה ליתר לחץ דם והופעה של חלבון בשתן [21]. מחקרים בבעלי חיים בתחום מבוססים על הגבלה קלורית ועל הגבלת חלבון בתזונה של האם. מחקרים אלה הדגימו באופן חוזר וירידה במספר הנפרונים ופגיעה בבדיקות המעידות על תפקוד הכליות, כדוגמת הופעה של חלבון בשתן, יתר לחץ דם ומרקרים נוספים של פגיעה בתפקוד הכליה [22].

מחקרים בנושא שבוצעו על חיות מודל מתמקדים בהגבלת צריכת קלוריות או חלבון במהלך ההיריון, אשר בודקים היבטים שונים של תת תזונה במהלך ההיריון. במחקר שפורסם על ידנו לאחרונה הדגמנו כי הגבלה קלורית של 30% במהלך ההיריון מביאה לירידה במספר הנפרונים לאחר הלידה ולירידה בתפקוד הכליות בגיל המבוגר. במחקר הודגם, כי השינוי בתזונה בהיריון גורם לשינויים במסלולים תוך תאיים ובפעילות המטבולית

עם הפנים לעתיד

רב הנסתר על הגלוי בתהליכים הקובעים את מספר הנפרונים בלידה אשר אמורים לפעול לאורך החיים במשימות השונות של הכליה - כל זאת ללא יכולת ליצור נפרונים חדשים לאחר הלידה. השינויים המתרחשים בכליה המתפתחת בעקבות סביבה רחמית לא מיטבית ולידה מוקדמת נחקרים בימים אלה. אנו תקווה כי מחקרים אלה יובילו לדרכים חדשות למניעת הפגיעה בהתפתחות הכליה בעוברים וילודים של נשים בהיריון בקבוצות סיכון. היעדר שיטת דימות להערכת מספר נפרונים במטופלים, מקשה על מתן התאמה אישית של טיפולים מסכני כליה. עד שאמצעים אלו יהיו זמינים, יש לעקוב באופן הדוק אחר ערכי לחץ דם, תפקודי כליות ורמת החלבון בשתן של מטופלים עם רקע של מומים מולדים בכליה על רקע עיכוב בהתפתחות תוך רחמית ולידה מוקדמת.

בקבוצה של אוכלוסיות בסיכון ניתן למנות בין היתר ילודים במשקל לידה נמוך או כאלו שנולדו בלידה מוקדמת, ילודים לאחר הריון עם רעלת או סוכרת לא מאוזנת וילודים שנולדו בלידה עם תשניק או שזקקו לטיפול אינטנסיבי בימים הראשונים לחיים.

יש להעלות את המודעות לסיכון של אוכלוסיות אלו למחלת כליות כרונית בגיל המבוגר, גם אם ערכי הקריאטינין שלהם תקינים במהלך הילדות. ילדים אלו זקוקים למעקב נפרולוגי שיכלול מעקב צמיחה, לחץ דם, גדילה, תפקודי כליות והופעת חלבון בשתן. יש להקפיד באופן מיוחד במטופלים אלו על אורח חיים בריא כולל תזונה תקינה ודלת מלח, שמירה על משקל תקין, איזון לחץ דם ורמות סוכר. זיהוי אוכלוסיות אלו, מעקב וטיפול נכון יכולים לתרום להורדת השכיחות ההולכת וגדלה של מחלת כליות כרונית באוכלוסייה.

בבני אדם, כאשר הגדול בהם נעשה במעל מיליון איש בשבדיה, הדגים כי הסיכון למחלת כליות כרונית בפגים יכול להגיע עד פי שלושה מאשר באוכלוסייה הכללית. הסיכון גדל ביחס הפוך למועד הלידה ואינו תלוי במין הילוד [27,28].

בהתחשב בכך שרוב הנפרונים נוצרים בעובר בשליש השלישי להיריון, לידה מוקדמת עלולה להוביל לפגיעה משמעותית בחלק הקריטי של יצירת הנפרונים ולכן למספר נפרונים נמוך. בדיקות באוטופסיות אנושיות הדגימו כי תהליך הנפרוגנזה יכול להימשך לאחר לידה מוקדמת אבל מבנה הכליה המתפתחת והפקעיות (גלומרולים) אינו תקין. בדיקות דימות על שמע (סונוגרפיות) של כליות פגים הדגימו, כי הפרנכימה המתפקדת בכליה ממשכה לגדול לאחר הלידה, אך איננה מגיעה לעובי פרנכימה תקין של ילוד בשל [29]. בבדיקה שנעשתה על חיות מודל מסוג בבונים, שעברו לידה מוקדמת, נבדקו צאצאים שנולדו בשבוע המקביל לשבוע 27 בבני אדם. הודגם כי כחמישית מהנפרונים היו בעלי צורה לא תקינה וכי מספרם הכולל של הנפרונים היה עדיין נמוך מזה של צאצא שנולד במועד [24].

לפי התיאוריה של ברנר והמצאאים המתוארים, הגורם המרכזי לסיכון המוגבר למחלת כליות כרונית בפגים הוא מספר הנפרונים הנמוך, בשל התפתחות תוך רחמית לא מספקת וסביבה בתר לידתית שאיננה מותאמת להתפתחות תקינה של הכליות, הגורמת לפגיעה במסה הסופית של הכליות. חשוב לזכור כי פגים חשופים לפגיעות שונות בתפקוד הכלייתי לאחר הלידה, כגון שימוש בתרופות נפרוטוקסיות, זיהומים, שימוש בצנתרים מרכזיים, אובדן נוזלים ואחרים. כמו כן, ילודים במשקל נמוך ופגים חשופים לסיכון מוגבר לסוכרת ולהשמנה בגיל המבוגר אשר פוגעים בעצמם בתפקוד הכליות. שילוב של חוסר בשלות ברחם יחד עם פגיעות בכליה, בייחוד בפגים, מדגיש את הצורך למעקב ארוך טווח אחר תפקודי כליה באוכלוסיית סיכון זו. מציאת דרכים למניעת הפגיעה ביצירת הנפרונים עוד במהלך הריון בסיכון ללידה מוקדמת כגון הריון מרובה עוברים או מאמץ מתמשך לשינוי שגרות טיפול לאחר הלידה בילודים להפחתת פגיעה בכליה כדוגמת הימנעות מתרופות נפרוטוקסיות יכולים למנוע את הפגיעה במספר הנפרונים ואת העלייה בסיכון למחלת כליות כרונית לטווח ארוך הנובעת ממנה.

מחבר מכתוב: עודד וולובסקי

היחידה לנפרולוגיה ילדים

קריית הדסה, בית החולים הדסה עין כרם ת.ד. 12000,

ירושלים

דוא"ל: odedvo@hadassah.org.il

ביבליוגרפיה

1. *Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020;395(10225):709–33.*
2. The national registry of dialysis and kidney transplantation in Israel for 2019 [Available from: <https://www.health.gov.il/publicationsfiles/dialysisinIsrael2019.pdf>].
3. *Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int. 2011;80(12):1258–70.*
4. *Group LBWaNNW. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. Nephron. 2017;136(1):3–49.*
5. *Kopan R, Chen S, Little M.*

- Nephron Progenitor Cells: Shifting the Balance of Self-Renewal and Differentiation. *Curr Top Dev Biol.* 2014;107C:293-331.
6. *Chen S, Brunskill EW, Potter SS, et al.* Intrinsic Age-Dependent Changes and Cell-Cell Contacts Regulate Nephron Progenitor Lifespan. *Dev Cell.* 2015;35(1):49-62.
 7. *Brunskill EW, Lai HL, Jamison DC, et al.* Microarrays and RNA-Seq identify molecular mechanisms driving the end of nephron production. *BMC Dev Biol.* 2011;11:15.
 8. *Volovelsky O, Nguyen T, Jarmas AE, et al.* Hamartin regulates cessation of mouse nephrogenesis independently of Mtor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(23):5998-6003.
 9. *Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al.* Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298(6673):564-7.
 10. *Dötsch J, Plank C, Amann K, Ingelfinger J.* The implications of fetal programming of glomerular number and renal function. *J Mol Med (Berl).* 2009;87(9):841-8.
 11. *Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F, Committee WKDS.* Averting the legacy of kidney disease - focus on childhood. *Kidney Int.* 2016;89(3):512-8.
 12. *Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M.* Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron.* 2019;143(1):38-42.
 13. *Denic A, Lieske JC, Chakkeria HA, et al.* The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):313-20.
 14. *Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, et al.* Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(1):7-15.
 15. *Weber S, Moriniere V, Knüppel T, et al.* Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2864-70.
 16. *Baldelomar EJ, Charlton JR, Beeman SC, Bennett KM.* Measuring rat kidney glomerular number and size in vivo with MRI. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;314(3):F399-F406.
 17. *Keller G, Zimmer G, Mall G, et al.* Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348(2):101-8.
 18. *Das SK, Mannan M, Faruque AS, et al.* Effect of birth weight on adulthood renal function: A bias-adjusted meta-analytic approach. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(7):547-65.
 19. *Mañalich R, Reyes L, Herrera M, et al.* Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000;58(2):770-3.
 20. *Stangenberg S, Nguyen LT, Chen H, et al.* Oxidative stress, mitochondrial perturbations and fetal programming of renal disease induced by maternal smoking. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;64:81-90.
 21. *Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, et al.* Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):189-94.
 22. *Wood-Bradley RJ, Barrand S, Giot A, Armitage JA.* Understanding the role of maternal diet on kidney development; an opportunity to improve cardiovascular and renal health for future generations. *Nutrients.* 2015;7(3):1881-905.
 23. *Makayes Y, Resnick E, Hinden L, et al.* Increasing mTORC1 Pathway Activity or Methionine Supplementation during Pregnancy Reverses the Negative Effect of Maternal Malnutrition on the Developing Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2021.
 24. *Sutherland MR, Gubhaju L, Yoder BA, et al.* The effects of postnatal retinoic acid administration on nephron endowment in the preterm baboon kidney. *Pediatr Res.* 2009;65(4):397-402.
 25. *Lee YQ, Collins CE, Gordon A, et al.* The Relationship between Maternal Nutrition during Pregnancy and Offspring Kidney Structure and Function in Humans: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018;10(2).
 26. *Lee YQ, Lumbers ER, Oldmeadow C, et al.* The relationship between maternal adiposity during pregnancy and fetal kidney development and kidney function in infants: the Gomerioi gaaynggal study. *Physiol Rep.* 2019;7(17):e14227.
 27. *Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K.* Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ.* 2019;365:l1346.
 28. *Gjerde A, Reisaeter AV, Skrunes R, et al.* Intrauterine Growth Restriction and Risk of Diverse Forms of Kidney Disease during the First 50 Years of Life. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(10):1413-23.
 29. *Brennan S, Kandasamy Y.* Ultrasound Imaging of the Renal Parenchyma of Premature Neonates for the Assessment of Renal Growth and Glomerulomegaly. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(11):2546-9.
 30. *Khoshdel Rad N, Aghdami N, Moghadasali R.* Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Development: From the Embryo to the Kidney Organoid. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:183.