

DIJAGNOSTIKA I STUPNJEVANJE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

GREGOR NOVLJAN*

Unatoč tome da je učestalost kronične bubrežne bolesti (KBB) u djece znatno niža nego u odraslih, KBB predstavlja važan zdravstveni problem u djece i mladih. Početne znakove KBB možemo često otkriti pomoću relativno jednostavnih laboratorijskih pretraga. Zbog pomanjkanja jedinstvenih sadržajnih odrednica KBB i preciznijih kriterija za stupnjevanje KBB, na kojima bi se temeljilo spriječavanje nastanka i liječenje bolesti, brojna djeca neće biti optimalno obrađena i liječena. Američko udruženje National Kidney Foundation (NKF) je stoga, u sklopu pobude Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), predložilo niz kliničkih smjernica za opredjeljivanje, stupnjevanje (gradiranje) i rano otkrivanje KBB te liječenje komplikacija povezanih s pojedinim stupnjevima KBB. Kronična bubrežna bolest definirana je s funkcijskim ili morfološkim oštećenjem bubrega, koje traje najmanje tri mjeseca. Prema glomerularnoj filtraciji (GFR), razvrstavamo KBB u jedan od pet stupnjeva. Iako povišen krvni tlak nije uključen u definiciju KBB, upravo je on često posljedica ili čak početni znak bolesti. Poseban značaj nove klasifikacije je u njenom naglasku na otkrivanje ranih oblika KBB. Središnju ulogu pri tome igra određivanje proteinurije i određivanje GFR pomoću jednadžbi.

Deskriptori: DJECA, KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST, PROTEINURIJA, GLOMERULARNA FILTRACIJA

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je važan zdravstveni problem, kako u odraslih, tako i u djece i mladih. Dugoročno preživljenje djece s KBB se je u zadnjih 25 godina produžilo, ali smrtnost te djece je, u usporedbi s smrtnošću njihovih zdravih vršnjaka, još uvijek približno trideset puta viša (1, 2). Posljedica KBB nije samo napredovanje bolesti u terminalno zatajenje bubrega nego također i češća pojava kardiovaskularnih bolesti (3). Kardiovaskularne komplikacije su najčešći (u 40-50% slučajeva) uzrok smrti mladih odraslih, koji su započeli liječenje dijalizom u dječjoj dobi (2, 4, 5). Kardiovaskularne komplikacije su također česti uzrok smrti djece u dobi do 19 godina s terminalnim zatajenjem

bubrega (približno 20%) (6). Spektar kardiovaskularnih bolesti koje se javljaju u djece razlikuje se od istog u odraslih. U djece se najčešće javljaju aritmije, zatim bolesti srčanih zalistaka, kardiomiopatije i zastoja srca (7). Ishemična bolest srca je u djece iznimno rijetka. Osim tradicionalnih čimbenika rizika, na pojavu bolesti srca i krvnih žila utječu još i specifični čimbenici rizika, koji izviru iz KBB (8, 9).

U proteklim desetljećima su dijagnostika i terapija bolesnika s KBB bile prije svega usredotočene na dijagnostiku i liječenje osnovne bolesti bubrega te dijalizu i presađivanje bubrega. Novija istraživanja su pokazala da bi s ranijim početkom liječenja u nekim slučajevima mogli spriječiti ili usporiti napredovanje KBB (10). U brojnih bolesnika, uključujući djecu, rane znakove KBB možemo otkriti pomoću relativno jednostavnih laboratorijskih pretraga. Na žalost, rani oblik KBB često ostaje neprepoznat, dijelom zbog pomanjkanja jedinstvenih sadržajnih odrednica KBB i preciznijih kriterija za stupnjevanje KBB, na kojima bi se temeljilo sprečavanje nastanka i liječenje bolesti. Američko udruženje

National Kidney Foundation (NKF) je stoga, u sklopu pobude Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), u veljači 2002. godine, predložilo niz kliničkih smjernica za opredjeljivanje, stupnjevanje (gradiranje) i rano otkrivanje KBB (11, 12). Smjernice su 2003. godine revidirane i odobrene za uporabu pri KBB u djece (12). Nove smjernice predviđaju precizan individualan plan liječenja već u ranim fazama bolesti bubrega. Važne su za sve djelatnike u zdravstvu koji se susreću s djecom i mladima. (npr. pedijatre, specijaliste školske medicine i obiteljske liječnike, pedijatre nefrologe, urologe). Detaljniji opis smjernica dostupan je na internetskoj stranici: www.kdoqi.org.

DEFINICIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI (KBB)

Kronična bubrežna bolest definirana je funkcionalnim ili morfološkim oštećenjem bubrega koje traje najmanje tri mjeseca. Prema smjericama, dijete ima KBB ako postoji oštećenje bubrega ili je vrijednost GFR <60 ml/min/1,73m² tijekom najmanje tri mjeseca (Tablica 1).

*Sveučilišni klinički centar Ljubljana
Pedijatrijska klinika
Klinički odjel za nefrologiju

Adresa za dopisivanje:
Asist. dr. Gregor Novljan, dr. med.
Sveučilišni klinički centar Ljubljana
Pedijatrijska klinika
Klinički odjel za nefrologiju
1000 Ljubljana, Stare pravde 4, Slovenija
E-mail: gregor.novljan@mf.uni-lj.si

Tablica 1.

Definicija KBB prema smjernicama NKF-K/DOQI (11)

Table 1

Definition of CKD according to NKF-K/DOQI guidelines (11)

| |
|---|
| Dijete boluje od KBB, ako je ispunjen barem jedan od sljedećih kriterija |
| Oštećenje bubrega koje traje najmanje 3 mjeseca, s strukturnim ili funkcijskim nepravilnostima, s ili bez $\hat{0}$ GFR, uz prisutnost barem jednog od sljedećih kriterija: |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ patološke promjene u sastavu krvi ili mokraće ▪ patološke promjene prikazane slikovnim pretragama ▪ patološke promjene u biopsiji bubrega |
| GFR <60 ml/min/1,73m ² , tijekom najmanje tri mjeseca, s ili bez drugih prije navedenih znakova oštećenja bubrega |

• NKF-K/DOQI; odlomak 4; smjernica 1: *Definicija i stupnjevanje KBB*

- Dokaz KBB temelji se na prisutnosti oštećenja bubrega i stanju funkcije bubrega, izražene glomerularnom filtracijom (GFR), bez obzira na osnovnu dijagnozu (Tablica 1).
- U djece s dokazanom KBB, određimo stupanj bolesti na temelju određivanja stanja funkcije bubrega (GFR), bez obzira na osnovnu dijagnozu (Tablica 2).

Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrega utvrđujemo pregledom mokraće i krvi. Potvrdit ga možemo pomoću slikovnih pretraga ili biopsijom bubrega. Smjernice posebno naglašavaju značaj određivanja proteinurije, koja je osobito važan znak oštećenja bubrega. Poznato je da bubrezi mogu biti bitno oštećeni još prije nego se smanji GFR. U te, ugrožene djece, poduzimanjem pravilnih mjera možemo spriječiti napredovanje bolesti. Upravo zato je važno da takvo stanje opredijelimo kao KBB i u te djece postupamo u skladu s preporučenim smjernicama.

• NKF-K/DOQI; odlomak 4; smjernica 5: *Određivanje proteinurije.*

- Kod skrininga u djece određujemo proteinuriju urinskim i testnim listićima ili omjerom protein/kreatinin u jednokratnom uzorku mokraće.
- Kod praćenja djece s KBB, određujemo proteinuriju omjerom protein/kreatinin u jednokratnom uzorku mokraće.

Proteinurija

Povećano izlučivanje bjelančevina mokraćom (proteinurija) je jedan od ključnih znakova oštećenja bubrega. Analiza količine i sastava izlučenih bjelančevina pomaže nam u dijagnostici i klasifikaciji različitih vrsta bubrežnih bolesti, kao i u praćenju bolesnika po presađivanju bubrega. Povećano izlučivanje albumina povezujemo s bolešću glomerula, povišenim krvnim tlakom i šećernom bolešću. Prekomjerno izlučivanje globulina niske molekularne težine (npr. β_2 -mikroglobulina, α_1 -mikroglobulina) opažamo kod pojedinih tubulo-intersticijskih bolesti. Izlučivanje bjelančevina mokraćom mijenja se tijekom dana. To je posljedica trenutnih promjena u glomerularnoj hemodinamici, na koju utječu: položaj tijela, fizička aktivnost te unos bjelančevina u organizam. Djeca dnevno izluče <4 mg/m²/h (100 mg/m²/dan) bjelančevina. Vrijednosti >40 mg/m²/h (1 g/m²/dan) odgovaraju proteinuriji u rasponu vrijednosti karakterističnoj za nefrotski sindrom u djece (13). Proteinuriju možemo mjeriti na više načina.

Kvantitativno mjerenje bjelančevina u uzorku 24-satnog urina već cijeli niz godina vrijedi kao "zlatni standard" u dijagnostici proteinurije. Vremenski određeno sakupljanje mokraće je dugotrajno i zahtjeva dosljedno sudjelovanje ispitanika i njegovih roditelja. Pri tom načinu skupljanja mokraće nerijetko dolazi do pogrešaka. U najmlađe djece potrebno je uvesti urinarni kateter.

Uporaba urinskih testnih listića primjerena je za osnovni skrining. To je brza i jednostavna semikvantitativna metoda. Na rezultat utječu koncentriranost i pH

mokraće te neizbježne razlike u očitavanju rezultata pojedinih ocjenjivača. Metoda nije dovoljno precizna i možemo je koristiti tek kao grubu orijentacijsku ocjenu. Senzitivnost je posebice niska pri ocjenjivanju granične proteinurije.

Određivanje omjera protein/kreatinin (OPK) (ili albumin/kreatinin) u jednokratnom uzorku mokraće dodatna je mogućnost u ocjeni proteinurije. Ta metoda se u svijetu na široko upotrebljava, a preporučuju je također i smjernice NKF-K/DOQI. Ova metoda pokušava udružiti brzinu i jednostavnost semikvantitativnih metoda i pouzdanost sakupljanja 24-satnog urina pri određivanju proteinurije. Koncentraciju bjelančevina i kreatinina u mokraći određuje njihovo izlučivanje i tubularna reapsorpcija vode, koja je za oba sastojka u istom uzorku mokraće jednaka. Usporedba proteinurije s količinom izlučenog kreatinina u istom vremenskom razdoblju, do neke mjere ublaži utjecaj promjenljive koncentriranosti pojedine frakcije mokraće tijekom dana. Na temelju rezultata istraživanja provedenog na Pedijatrijskoj klinici, utvrdili smo da OPK $>0,15$ znači signifikantnu proteinuriju, a OPK $>1,0$ proteinuriju u rasponu vrijednosti koje odgovaraju nefrotskom sindromu u djece (14). Na Pedijatrijskoj klinici OPK trenutno ne određujemo. Način rada u sklopu tercijarne ustanove nalaže nam, da sve pozitivne ili sumnjive nalaze pridobivene semikvantitativnim metodama, provjerimo kvantitativnim metodama mjerenja bjelančevina u uzorku 24-satnog urina.

Mikroalbuminurija: u djece i mladih sa šećernom bolešću mjerimo mikroalbuminuriju. Izraz "mikroalbuminurija" može nas zavesti. Metodom se naime određuje uobičajen albumin ali na način kojim možemo otkriti izuzetno niske koncentracije albumina u mokraći.

Patološke promjene u mokraći (osim proteinurije)

Pregled mokraće može nam služiti za otkrivanje KBB, ocjenu stupnja KBB, ocjenu napredovanja KBB, ocjenu učinkovitosti liječenja i prilagođavanje doza lijekova. Pri pregledu mokraće, osim proteinurije, ocjenjujemo još i njenu boju, specifičnu težinu i pH kao i pri-

sutnost glukoze, gnoja, krvi, bakterija, kristala, cilindara i epitelnih stanica. Zadnjih godina u mokraći također tražimo i druge biološke markere (biomarkers), koji bi mogli biti kvantitativni pokazatelji bioloških i patoloških procesa svojstvenih pojedinim fazama bubrežne bolesti a koji bi u budućnosti mogli igrati važnu ulogu u dijagnostici i terapiji KBB (urinary proteomic pattern) (15, 16).

Smanjenje glomerularne filtracije

Prema smjernicama NKF K/DOQI, za dijagnozu KBB dovoljno je već samo smanjenje GFR na <60 ml/min/1,73m², bez drugih znakova oštećenja bubrega.

Mjerenje GFR smatramo najpri-mjerenijim načinom određivanja cjelokupnog djelovanja bubrega. Ukupna GFR je svota pojedinih GFR u svakom djelujućem nefronu i stoga je ovisna od količine djelujućeg tkiva bubrega. Gubitak polovice djelujućih nefrona uzrokuje bitno smanjenje GFR (zbog kompenzatorne hiperfiltracije u preostalom nefronima, GFR se smanji za 20-30% i ne za 50%). U toj situaciji ravnoteža tekućina i elektrolita može još uvijek biti u granicama normale. Smanjivanje GFR može biti prvi i jedini znak KBB. Mjerenje glomerularne filtracije važno je za ocjenu djelovanja bubrega, određivanje stupnja oštećenja bubrega i praćenje tijeka bolesti.

Načini mjerenja GFR

U kliničkom radu GFR možemo ocijeniti na više načina, najčešće određivanjem klirensa endogenog kreatinina (EKK - endogeni kreatininski klirens) ili serumske koncentracije kreatinina.

EKK: kreatinin nastaje pri razgradnji kreatina u mišićima i ovisan je od mišićne mase. Iz mišića se oslobađa u krv relativno jednakomjerno. Njegova serumska koncentracija je stoga ovisna o omjeru količine nastalog kreatinina i količine kreatinina izlučenog bubregom. EKK izračunamo pomoću sljedeće jednadžbe:

$$EKK = U - kreatinin \times V - urina / S - kreatinin$$

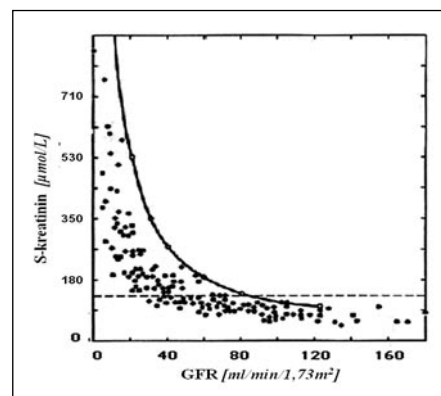
Za izračun dakle trebamo: vrijednost koncentracije kreatinina u urinu (U-kre-

atinin), vrijednost koncentracije kreatinina u serumu (S-kreatinin) i volumen urina u određenom vremenu, uobičajeno u 24 sata (V-urina). Zbog lakše usporedbe između različito velike djece, EKK preračunamo na 1,73 m². Jedinica za EKK je: ml/min/1,73 m². Laboratorijski nalaz EKK obično izražavamo u ml/sek. Do proračunane vrijednosti dolazimo na sljedeći način:

$$EKK (ml/min/1,73m^2) = EKK_{LAB} (ml/sek) \times 60 \times 1,73m^2 / A (m^2)$$

Kreatinin se, slično kao i inulin, iz tijela izlučuje samo glomerulnom filtracijom, u bubrezima se ne resorbira i ne razgrađuje. Manja količina kreatinina aktivno se izlučuje u proksimalnim tubulima (sekrecija). Moramo znati da kod ocjenjivanja GFR na temelju EKK, može doći do dviju značajnih pogrešaka: lažno preniske ocjene GFR zbog nepotpuno sabranog uzorka 24-satnog urina i lažno previsoke ocjene GFR zbog povećanog tubularnog izlučivanja (sekrecije) kreatinina kod viših stupnjeva KBB. Tubularna sekrecija kreatinina može se povećati za 15-50% (17). Prehrana također utječe na serumsku koncentraciju kreatinina i stoga neki preporučuju niskoproteinsku dijetu, najmanje 24 sata prije početka sabiranja uzorka mokraće za određivanje EKK. Tubularnu sekreciju kreatinina možemo inhibirati cimetidinom. O tome da li je uzorak urina potpun možemo posredno prosuditi na temelju količine izlučenog kreatinina, jer znamo da djeca izluče približno 20 mg/kg kreatinina dnevno. Ali ako i pokušamo odgovarajućim mjerama smanjiti moguće utjecaje na pouzdanost određivanja EKK, dnevna varijacija urinom izlučenog kreatinina može u istog bolesnika još uvijek iznositi do 15% (18). Velike razlike u količini izlučenoga kreatinina mogu biti posljedica značajnog vezikoureteralnog refluksa ili neodgovarajućeg pražnjenja mokraćnog mjehura (19). 24-satno sakupljanje mokraće osobito je zahtjevno u male djece, kod koje u tu svrhu uvedemo urinarni kateter.

Serumska koncentracija kreatinina (S-kreatinin): GFR jednostavnije i brže ocjenjujemo mjerenjem serumske koncentracije kreatinina, koja je obrnuto razmjerna GFR. U stacionarnom stanju



Slika 1.

Odnos serumske koncentracije kreatinina (S-kreatinin) i stvarne GFR (mjereno klirensom inulina); iscrtkana linija predstavlja gornju granicu normalne vrijednosti za S-kreatinin u odraslih osoba (20)

Figure 1

Relationship between the serum creatinine concentration (S-creatinine) and the true GFR (as determined by inulin clearance); the dotted line indicates the upper limit of normal S-creatinine in adults (20)

vrijedi, da je količina nastalog kreatinina jednaka količini izlučenog kreatinina. Ako zanemarimo tubularnu sekreciju, količina izlučenog kreatinina je jednaka:

$$GFR \times S\text{-kreatinin}$$

Uz pretpostavku, da se nastajanje kreatinina ne mijenja, vrijedi sljedeće:

$$GFR \times S\text{-kreatinin} = \text{konstanta}$$

Drugim riječima, to znači da se vrijednost S-kreatinina udvostruči, ako se GFR smanji za polovicu.

Recipročnu ovisnost GFR i serumske koncentracije kreatinina prikazuje slika 1 (20). Moramo biti svjesni, da prikazani omjer vrijedi samo u stacionarnom stanju. Iz krivulje međusobne ovisnosti GFR i kreatinina razaberemo, da relativno veliko smanjenje GFR (i do 50%) uzrokuje relativno malu promjenu serumske koncentracije kreatinina. Razlog tome leži u kompenzatornim mehanizmima, koji pokušavaju povećati izlučivanje kreatinina. Gubitku djelujućeg tkiva bubrega slijedi hiperfiltracija kroz preostale nefrone. Bubrež se na smanjivanje površine glomerularne membrane odazove povećanjem glomerularnog fil-

tracijskog tlaka (glomerularno-tubularni "feed-back"). Kao što smo već spomenuli, porast serumske koncentracije kreatinina potakne aktivnu tubularnu sekreciju kreatinina.

Kod ranih stupnjeva KBB je serumska koncentracija kreatinina relativno slabo osjetljiv pokazatelj djelovanja bubrega. Glavno kliničko značenje te činjenice je u tome, da relativno stabilna serumska koncentracija kreatinina ne podrazumijeva stabilno djelovanje bubrega. U početnim stupnjevima KBB važno je glomerularnu filtraciju provjeravati preciznijim metodama (npr. EKK) i/ili istovremeno tražiti druge znakove oštećenja bubrega kao što su proteinurija, druge patološke promjene u mokraći ili povišen krvni tlak. Situacija se promjeni, kada se dostigne tubularni transportni maksimum za kreatinin. Pri serumskoj koncentraciji kreatinina većoj od 150-200 $\mu\text{mol/L}$, promjene njegove koncentracije bolje koreliraju s promjenama GFR. Serumska koncentracija kreatinina ovisna je od mišićne mase i unosa bjelančevina hranom. U ketoacidozi može biti lažno povišena. Neki lijekovi mogu kompetitivno inhibirati sekreciju kreatinina (npr. blokatori H_2 -receptora kao što je cimetidin ili npr. trimetoprim).

Klirens inulina: inulin je polisaharid koji se slobodno filtrira u glomerularnom tjelešcu, ne veže se na bjelančevine, ne resorbira se, ne utječe na funkciju bubrega, ne razgrađuje se i ne izlučuje u bubrezima i kao takav je idealan marker za određivanje GFR. Klirens inulina je stoga zlatni standard u određivanju GFR. Za izvođenje standardnog klirensa inulina, potrebna je intravenska aplikacija početne doze inulina, kojoj slijedi trajna infuzija inulina. Po ekvilibraciji serumske koncentracije inulina, slijede analize serijskih uzoraka mokraće, koje uzimamo u određenim vremenskim intervalima (svakih 10-20 minuta). U male djece pretragom uobičajeno ne možemo izvesti bez upotrebe urinarnog katetera. Visok protok mokraće održavamo odgovarajućim unosom tekućine. Uz kontinuiranu infuziju inulina, u stacionarnom stanju, kada je serumska koncentracija inulina konstantna, možemo također izostaviti sakupljanje mokraće, jer je dovođenje inulina jednako izlučivanju. Izvođenje

klirensa inulina je tehnički zahtjevno. Uz to u mnogim državama inulin nije dostupan. Metoda se stoga uobičajeno ne upotrebljava u rutinskom kliničkom radu.

Radioizotopne pretrage: pouzdan načini određivanja GFR su klirens ^{125}I -iothalamata i klirens $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, koje u Sloveniji ne upotrebljavamo u rutinskom kliničkom radu, te klirens ^{51}Cr -EDTA, kojeg određuju tek u pojedinim zdravstvenim ustanovama i koji predstavlja trenutno najprecizniju metodu mjerenja GFR na Pedijatrijskoj klinici u Ljubljani. U svim navedenim primjerima radi se o matematičkoj analizi krivulje izlučivanja nekog radioizotopa iz otvorenog dvoodjelnog sistema. Marker se jednom ubrizga u krv (prvi odjeljak sistema) iz kojeg se glomerularnom filtracijom izlučuje, a istovremeno prelazi u drugi odjeljak sistema (izvanžilni prostor) do izjednačavanja koncentracije. Serumska koncentracija radioizotopa isprva se brzo smanjuje, po izjednačavanju njegove koncentracije u oba odjeljka njegovo izlučivanje postane upravno proporcionalno glomerularnoj filtraciji, što se na logaritmičkoj tablici pokazuje kao pravac. Kod te metode u toku pretrage uzmemo dva uzorka krvi. Uzorak mokraće ne trebamo.

- NKF-K/DOQI; odlomak 4; smjernica 4: *Ocjena glomerularne filtracije.*
 - U djece i mladih, glomerularnu filtraciju ocjenjujemo jednadžbama koje uzimaju u obzir serumsku koncentraciju kreatinina te tjelesnu težinu i spol bolesnika.
 - Serumska koncentracija kreatinina nije dovoljna za ocjenu djelovanja bubrega.

Jednadžbe za računanje GFR: smjernice NKF-K/DOQI preporučuju uporabu određenih jednadžbi, pomoću kojih izračunamo GFR na temelju vrijednosti serumske koncentracije kreatinina, tjelesne visine i konstante ("k"). Konstanta "k" je ovisna o mišićnoj masi i zato se mijenja s starošću a ovisna je i o spolu djeteta. Za djecu i mlade preporučuju Schwartzovu jednadžbu (21), koju upotrebljavamo na Pedijatrijskoj klinici u Ljubljani. Slična je Counahanova jednadžba (22), koja se od Schwartzove razlikuje po metodi

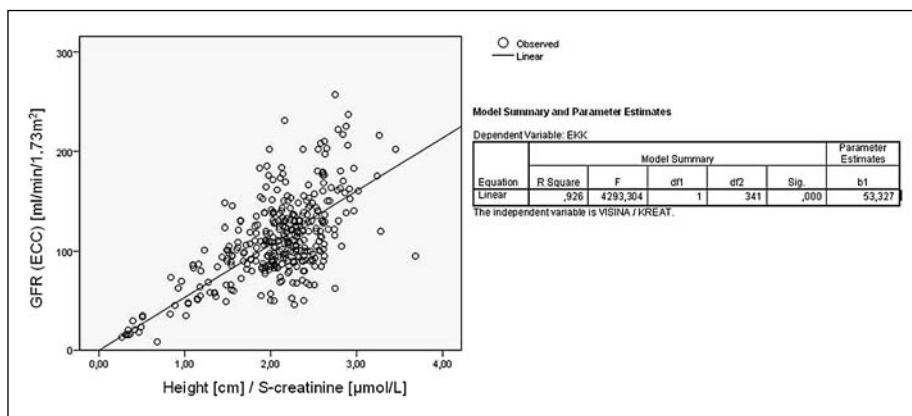
određivanja kreatinina i posljedično po vrijednosti konstante "k".

$$\text{Schwartz}_{(n=186)} = \text{GFR} (\text{ml/min/1,73m}^2) = k \times \text{telj. visina (cm)} / \text{S-kreatinin} (\mu\text{mol/L})$$

U nas serumsku koncentraciju kreatinina izražavamo u $\mu\text{mol/L}$. U tom slučaju je konstanta "k" dvoznamenkasti broj (npr. 55). Drugdje u svijetu serumsku koncentraciju kreatinina određuju u mg/dl. U tom je slučaju vrijednost "k" decimalni broj (npr. 0,55). Navedeno je posljedica pretvorbe jedinice mg/dl u $\mu\text{mol/L}$ (omjer je približno 1:100). Prema podacima u literaturi je vrijednost konstante "k"; 45 u dojenčadi, 55 u djece i 70 u adolescenata (23-25). Konstanta "k" ovisi o laboratorijskoj metodi kojom određujemo kreatinin. Navedene vrijednosti "k" vrijede samo ako se metoda za određivanje kreatinina temelji na Jaffeovoj kromogenoj reakciji. Neki noviji autoanalizatori omogućuju enzimsko određivanje kreatinina pomoću kreatinazne metode. Tako dobivena vrijednost kreatinina može biti 10-20% niža u usporedbi s vrijednošću određenoj Jaffeovom metodom. U tom bi slučaju i vrijednost konstante "k" u Schwartzovoj jednadžbi morala biti niža (26).

Na našem smo odjelu proveli vlastitu analizu pouzdanosti Schwartzove jednadžbe pri ocjeni GFR. Do sada smo istraživanjem (koje još nije završeno), obuhvatili 342 djece u dobi od 4 do 19 godina. U sve djece istovremeno smo odredili EKK (GFR) i omjer tjelesna visina/S-kreatinin. Linearnom regresijom odredili smo koeficijent smjera pravca odnosno konstantu "k" (Slika 2). Za cjelokupnu populaciju je vrijednost "k" iznosila 53 ($r^2=0,926$). Određivanje kreatinina temeljilo se na Jaffeovoj kromogenoj reakciji. Naši su rezultati potpuno u skladu s rezultatima drugih objavljenih studija. I kod nas se pokazalo da je ocjena GFR pomoću Schwartzove jednadžbe pouzdanija pri nižim vrijednostima GFR. Predvidjeli smo još detaljniju analizu podataka unutar dobnih i spolnih skupina.

U djece starije od 12 godina, možemo upotrijebiti i Cockcroft-Gaultovu jednadžbu, koja je inače namijenjena za uporabu u odraslih bolesnika. MDRD-formula (Modification of Diet in Renal



Slika 2. Preliminarni rezultati određivanja vrijednosti faktora "k" Schwartzove jednadžbe. U prikazu rezultata statističke analize (SPSS) naveden je kao "b1" (Müller R, Novljan G; do sada neobjavljeni podaci)

Figure 2

Preliminary results of the assessment of the constant "k" from the Schwartz formula. The estimated value of the constant is shown in column "Parameter Estimates" - b1. SPSS was used for statistical analysis (Müller R, Novljan G; yet unpublished data)

Disease), koju danas u većini slučajeva upotrebljavamo za ocjenu GFR u odraslih, nije primjerena za uporabu u djece (27-29).

$$\text{Cockcroft-Gault}(n=236) = \text{GFR (ml/min)} = \frac{[140 - \text{dob (god.)}] \times \text{težina (kg)} \times 0,85}{\text{žene} / 0,81 \times \text{S - kreatinin } (\mu\text{mol/L})}$$

Preporuke za određivanje GFR, proizlaze prije svega iz želje, da metoda određivanja GFR bude tako jednostavna da ju je moguće izvesti u svakom djeteta koje to treba i u bilo kojoj, a ne samo u specijaliziranoj ustanovi. Jednadžbe za računanje GFR su jednostavne ali ne mogu uvijek nadomjestiti preciznija mjerenja GFR. Znano je, da su jednadžbe za računanje GFR osobito nepouzdana u male djece (28). Uz to su još nepouzdana u slučajevima prekomjerne težine, pothranjenosti ili prisutnosti tjelesnih deformacija u bolesnika (npr. odsutnost ili amputacija jednog uda, neuromuskularne bolesti). U tim slučajevima tjelesna visina slabo korelira s mišićnom masom. Ocjena GFR pomoću jednadžbe nepouzdana je u kritično bolesnog djeteta i u slučaju akutnog zatajenja bubrega (19). Manje je pouzdana i u zdravih osoba, jer je ocjenjivanje GFR na temelju jednadžbi pri višoj GFR manje pouzdana (30, 31).

Da bi rezultate pretraga koje su provedene u različitim ustanovama mogli međusobno uspoređivati, bilo bi po-

trebno uskladiti laboratorijske metode određivanja kreatinina. Smjernice također predlažu, da laboratorij na izdanom nalazu, uz serumske koncentracije kreatinina, navede izračunanu ocjenu GFR. U Kliničkom centru Ljubljana je trenutno u tijeku usklađivanje glede načina izražavanja rezultata.

Cistatin-C: zadnjih se godina pojavljuju preporuke o određivanju serumske koncentracije endogenog cistatina-C, koji korelira s GFR. Uloga cistatina-C u određivanju GFR još nije posve dorečena. Izgleda da je serumska koncentracija endogenog cistatina-C usporediva s serumskom koncentracijom kreatinina (32, 33). Kako serumska koncentracija endogenog cistatina-C ne ovisi o starosti, spolu, visini ili konstituciji, ista se čini osobito primjerena za uporabu u djece, a u određenim uvjetima (gubitak mišićne mase pri amputaciji dijela tijela ili pri neuromuskularnoj bolesti, anoreksija ili vegetarijanska prehrana, jetrena ciroza) se smatra boljim pokazateljem smanjenja GFR u usporedbi s serumskom koncentracijom kreatinina (34, 35). Predložene su već i formule za ocjenu GFR na osnovi cistatina-C, koje bi imale određene prednosti, osobito u djece s presađenim bubregom. Za sada problem još predstavlja neusklađenost različitih laboratorijskih metoda za određivanje cistatina-C (36).

Klirens iohexola je pouzdana alternativna metoda za određivanje GFR (37). Njome izbjegavamo zračenje (koje je svojstveno radioizotopnim pretragama) kao i sakupljanje uzoraka mokraće, što je osobito dobro u male djece. Iohexol je rendgensko kontrastno sredstvo, koje se upotrebljava za angiografske i urografske pretrage. Slično kao i kod radioizotopnih metoda, radi se o računarskoj analizi izlučivanja iz otvorenog dvoodjelnog sistema. U krvi se Iohexol određuje pomoću HPLC (High Performance Liquid Chromatography), u određenim vremenskim razmacima (38). Druga bi mogućnost bila kapilarno uzimanje uzorka krvi i automatizirana HPLC-analiza na filter papiru, što bi bitno olakšalo kliničku uporabu. Metodu su upotrijebili u pilotskoj studiji za potrebe velikog multicentričnog istraživanja Chronic Kidney Disease in Children (CKiD), koje je upravo u tijeku (39).

POVIŠEN KRVNI TLAK

Iako povišen krvni tlak nije uključen kao kriterij u definiciju KBB, upravo on je u djece i mladih česta posljedica ili čak početni znak KBB. Povišen krvni tlak u djece s KBB povisuje rizik napredovanja bolesti i pojave kardiovaskularnih komplikacija. U sve djece i mladih s povišenim krvnim tlakom moramo stoga obratiti pažnju na moguće znakove KBB.

STUPNJEVANJE KBB

Prema GFR razvrstavamo KBB u jedan od pet stupnjeva (Tablica 2). Klinički znakovi i komplikacije uobičajeno se počinju javljati u 3. stupnju bolesti. Peti stupanj imenujemo i terminalno zatajenje bubrega (TZB).

- NKF-K/DOQI; odlomak 4; smjernica 1: *Definicija i stupnjevanje KBB.*
 - Dokaz KBB temelji se na prisutnosti oštećenja bubrega i stanju funkcije bubrega (izražene glomerularnom filtracijom - GFR), bez obzira na osnovnu dijagnozu (Tablica 1).
 - U djece s dokazanom KBB, odredimo stupanj bolesti na temelju određivanja stanja funkcije bubrega (GFR), bez obzira na osnovnu dijagnozu (Tablica 2).

Tablica 2.
Stupnjevi KBB prema smjernicama NKF-K/DOQI (11)

Table 2
Stages of CKD according to NKF-K/DOQI guidelines (11)

| Stupanj | GFR (ml/min/1,73m ²) | Opis | Mjere |
|---------|----------------------------------|---------------------------------|---|
| 1 | ≥90 | Oštećenje bubrega s ↔ ili ↑ GFR | Liječimo osnovnu bolest, usporimo napredovanje KBB, smanjujemo rizik nastanka KVB |
| 2 | 60-89 | Oštećenje bubrega s blago ↓ GFR | Ocijenimo brzinu napredovanja KBB |
| 3 | 30-59 | Umjereno ↓ GFR | Tražimo i liječimo komplikacije |
| 4 | 15-29 | Izrazito ↓ GFR | Pripreme za nadomjestno liječenje |
| 5 | <15 (ili dijaliza) | TZB | Nadomjestno liječenje |

GFR: glomerularna filtracija; KVB: kardiovaskularne bolesti; TZB: terminalno zatajenje bubrega; ↔: nepromjenjena; ↑: povišena; ↓: snižena

Glomerularna filtracija u normalnim uvjetima ovisi o dobi, spolu i veličini djeteta (12). Normalne vrijednosti GFR za odrasle bolesnike iznose 100-120 ml/min/1,73m² - za muškarce 120 ± 25 ml/min i za žene 95 ± 20 ml/min (13, 40). U djece mlađe od dvije godine je GFR niža, čak i ako je preračunamo na tjelesnu površinu (Tablica 3). Zato predloženi način stupnjevanja KBB (Tablica 2), vrijedi samo za djecu stariju od dvije godine (41).

Granične vrijednosti GFR su od trećeg do petog stupnja određene na temelju povezanosti kliničkih komplikacija s određenim vrijednostima glomerularne filtracije, pri čemu se većina zaključaka temeljila na analizi podataka sakupljenih

Tablica 3.
Normalne vrijednosti GFR u djece i mladih (12)

Table 3
Normal values for GFR in children and adolescents (12)

| Dob | Prosječna GFR ± SD (ml/min/1,73m ²) |
|--------------|---|
| 1 tjedan | 41 ± 15 (♂ i ♀) |
| 2-8 tjedana | 66 ± 25 (♂ i ♀) |
| >8 tjedana | 96 ± 22 (♂ i ♀) |
| 2-12 godina | 133 ± 27 (♂ i ♀) |
| 13-21 godina | 140 ± 30 (♂) 126 ± 22 (♀) |

SD: standardna devijacija, ♂: muški spol, ♀: ženski spol

u studiji NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988.-94.). Kliničke komplikacije i vrijednosti GFR nisu uvijek uzročno-posljedično povezane, ali nedvojno ukazuju na težinu bolesti. Moguće je da će nove analize u budućnosti diktirati promjene granica između pojedinih stupnjeva KBB. Već danas se pojavljuju dvojbe glede imenovanja nižih stupnjeva KBB (KBB 1.-2. stupnja). Neki misle, da bi u tim slučajevima bilo bolje govoriti o stvarnim patološkim promjenama nego o KBB (npr. proteinurija, hematurija, strukturne nepravilnosti) (42).

OCJENA I LIJEČENJE KBB

Za svako dijete pripremimo individualni plan praćenja i liječenja. S tim ciljem u svakog djeteta odredimo dijagnozu odnosno osnovnu bolest bubrega, ustanovimo prateće patološke promjene (npr. hiperlipidemiju), opredijelimo stupanj oštećenja bubrega, komplikacije i posljedice KBB (npr. renalna osteodistrofija, povišen krvni tlak, slabokrvnost, niski rast, acidoza), ocijenimo rizik napredovanja KBB i rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti. Učestalost kardiovaskularnih komplikacija raste sa stupnjem KBB i značajno je povišena od trećeg stupnja nadalje (43).

Liječenje prilagodimo ustanovljenom stanju. Ukoliko je moguće, započnemo s specifičnim liječenjem osnovne bolesti bubrega. Važno je, da odstranimo sve moguće reverzibilne uzroke ošteće-

nja bubrega. Ostale mjere ovisit će od stupnja KBB, bez obzira na osnovnu bolest. Liječimo prateće znakove bolesti te sprječavamo i liječimo komplikacije KBB. Svrha takvog pristupa je osigurati normalan rast i razvoj, spriječiti napredovanje bolesti i spriječiti pojavu kardiovaskularnih komplikacija, koje predstavljaju važan uzrok smrti tih bolesnika. Posebno moramo paziti da pravovremeno započnemo s pripremama za kronično nadomjestno liječenje (npr. razgovorom o načinu liječenja, pripremama žilnog kanala, uvođenjem katetera za peritonealnu dijalizu). Bolesnika potom, s obzirom na njegove nalaze i kliničku sliku, uključimo u program nadomjestnog liječenja, koji uključuje dijalizu i presađivanja bubrega.

Smjernice za obradu bolesnika s KBB pripremljene su na temelju podataka o učestalosti komplikacija koje se pojavljuju u odraslih bolesnika s pojedinim stupnjem KBB. Kako su u djece uzroci za KBB drugačiji nego u odraslih, u djece bi očekivali drugačiji tijek bolesti i pojavu drugačijih komplikacija osnovne bolesti. Upravo zato se postavlja pitanje, da li su smjernice, koje su prvotno nastale za odrasle bolesnike s KBB, smislene i primjerene za obradu djece.

Nedavno je objavljeno istraživanje, u kojem su prvi puta utvrđivali učestalost pojave komplikacija u djece s KBB. U uzorku kojim je bilo obuhvaćeno 366 djece s KBB zabilježili su sljedeće komplikacije: povišen krvni tlak (70%), slabokrvnost (37%), proteinuriju (12%), metaboličku bolest kostiju (17%) i nizak rast (12%) (44). Pokazalo se, da su komplikacije slične kao i kod odraslih bolesnika te da se njihova izraženost stupnjuje s stupnjem KBB (45). Neke komplikacije bile su svojstvene samo djeci (npr. nizak rast). Poznato je također, da neke laboratorijske vrijednosti kod djece ovise o dobi ili da imaju drugačije značenje nego u odraslih (npr. hemoglobin, i-PTH). Zaključeno je da su trenutne smjernice načelno primjerene za djecu, ali da ih je potrebno dopuniti uvažavajući specifičnosti dječjeg organizma, koji raste, razvija se i sazrijeva (44).

KBB u bolesnika s presađenim bubregom

Važno je ne zaboraviti, da smjernice K/DOQI vrijede također za bolesnike s presađenim bubregom (46, 47). U jednoj studiji je od 459 odraslih bolesnika, njih 90% (barem 6 mjeseci po presađivanju bubrega) prema K/DOQI kriterijima imalo kroničnu bubrežnu bolest (47). Znano je, da bolesnici s transplantatom prime tek polovicu uobičajenog broja nefrona. Starost domaćina, reakcija akutnog odbacivanja, kronična alograftska nefropatija, infekcije mokraćnih putova i drugi čimbenici mogu postepeno dovesti do slabijeg djelovanja transplantata. Opterećeni brigom za funkciju transplantata, često zaboravimo da bi trebalo pratiti GFR te prepoznati komplikacije, karakteristične za pojedine stupnjeve KBB. Moguće komplikacije moramo dosljedno liječiti, jer time se poboljša preživljenje transplantata (48). U nedavno objavljenoj studiji su u 23 djece s presađenim bubregom otkrili, da je 22% te djece imalo KBB 1. stupnja, 35% KBB 2. stupnja i 43% KBB 3. stupnja (49). Dodatno se pokazalo, da se u te djece, komplikacije slične komplikacijama koje se općenito javljaju pri KBB, javljaju ranije nego bi to očekivali, odnosno na nižem stupnju KBB.

ZNAČENJE RANOG PREPOZNAVANJA KBB

Svrha nove klasifikacije KBB je s jednoobraznom, lakšem i bržem prepoznavanju bolesti. Važno je da svi liječnici koji se susrećemo s djecom i mladima koji boluju od KBB govorimo "istim jezikom". Tek tako je moguće uspoređivati rezultate liječenja i graditi smjernice za čim bolju obradu te djece, koje će se temeljiti na kliničkim dokazima uspješnosti (evidence based medicine).

Osobit značaj nove klasifikacije je u naglasku na što ranijem prepoznavanju ranih oblika KBB (1. i dijelom 2. stupnja). Sjetimo se, da se kod 1. stupnja KBB radi o funkcionalnom i/ili morfološkom oštećenju bubrega, bez smanjivanja glomerularne filtracije. Neke promjene su na tom stupnju dijelom reverzibilne ili poduzimanjem pravilnih mjera možemo usporiti njihovo napredovanje i time stupnjevanje KBB.

Smjernice izričito naglašavaju da rane stupnjeve KBB možemo utvrditi anamnezom, kliničkim pregledom i relativno jednostavnim rutinskim laboratorijskim pretragama kao što su pregled nativnog urina i mjerenje krvnog tlaka. Takvu dijagnostiku možemo izvoditi već na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Preporuke za osnovno nadziranje GFR također je moguće izvoditi na svim nivoima zdravstvene zaštite. U slučaju postavljene dijagnoze ili sumnje na KBB, smjernice preporučuju da tu djecu, a osobito djecu s GFR <60 ml/min/1,73m² (1.-3. stupanj KBB), uputimo pedijatru nefrologu. Upućivanje je obavezno za djecu i mlade s GFR <30 ml/min/1,73m² (4.-5. stupanj KBB).

Usmjeravanje pažnje na prepoznavanje ranih, potencijalno ovladivih stupnjeva KBB u ugrožene djece i prevenciju čimbenika rizika, predstavlja veliki skok u kvaliteti obrade djece, koju ugrožava KBB. U šezdesetim i sedamdesetim godinama prošlog stoljeća liječenje je bilo usmjereno u liječenje komplikacija terminalnog zatajenja bubrega, koje su mogle dovesti do smrti bolesnika. Znanstveni napredak je kasnije preusmjerio ova nastojanja u sprječavanje pogoršanja djelovanja bubrega. Nove smjernice stoga potiču rano prepoznavanje i liječenje čimbenika rizika razvoja viših stupnjeva KBB. Brojna istraživanja, provedena prije svega u odraslih bolesnika, izvještavaju o povoljnom učinku ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinskog receptora na mikroalbuminuriju i time KBB (10, 50-52). U odraslih bolesnika (prije svega u bolesnika s šećernom bolešću), i u eksperimentalnim uvjetima su opazili čak regresiju sklerotičnih promjena u glomerulima (53, 54). Dokazano je, da ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskog receptora također i u djece učinkovito smanjuju proteinuriju. Za renoprotektivni učinak tih lijekova u djece do sada nema uvjerljivih dokaza (52, 55). U početnim stupnjevima KBB svakako su potrebni: dosljedno liječenje moguće hipertenzije, uvođenje ACE-inhibitora pri proteinuriji >0,5 g/dan, dosljedno liječenje šećerne bolesti, sprječavanje i liječenje hiperlipidemije, prestanak pušenja, poticanje fizičke aktivnosti i skrb za optimalnu tjelesnu težinu i rast (56).

Tablica 4.

Anamnestički podaci, na temelju kojih dijete ili mladu osobu uvrštavamo među ugrožene bolesnike

Table 4

Findings and disorders increasing the risk of developing CKD in children and adolescents

| |
|--|
| Policistična bolest bubrega ili druge nasljedne bolesti bubrega u obitelji |
| Niska porođajna težina |
| Preboljelo akutno zatajenje bubrega |
| Displazija ili hipoplazija bubrega |
| Urološke nepravilnosti, i to osobito opstruktivne uropatije |
| Vezikoureteralni refluks s ponavljajućim infekcijama mokraćnog trakta |
| Akutni nefritički ili nefrotski sindrom |
| Hemolitično-uremični sindrom |
| Vaskulitis; npr. Henoch-Schönlein purpura, SLE |
| Šećerna bolest |
| Povišen krvni tlak |
| Presađivanje bubrega |

U neke djece i mladih je rizik za razvoj KBB viši. Tu djecu pratimo s osobitom pažnjom (Tablica 4) (12).

TERMINALNO ZATAJENJE BUBREGA

Bolesnici, kod kojih je GFR <15 ml/min/1,73m² (često s pratećim kliničkim znakovima uremije) ili bolesnici s neovladivim posljedicama smanjenja GFR (kao što su npr. hiperkalijemija, povišen krvni tlak, acidoza, pothranjenost), imaju po definiciji smjernica NKF-K/DOQI, kroničnu bubrežnu bolest 5. stupnja odnosno terminalno zatajenje bubrega (TZB). Kod tih bolesnika indicirano je nadomjesno liječenje. U stvarnosti s nadomjesnim liječenjem često započnemo kasnije, u većini slučajeva pri GFR 5-10 ml/min/1,73m². U načine nadomjesnog liječenja TZB ubrajamo hemodijalizu, peritonealnu dijalizu i presađivanje bubrega.

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Prevalencija KBB i pojedinih stupnjeva KBB ocjenjena je na temelju velikih populacijskih studija i iznosi, za KBB svih stupnjeva, približno 10-

Tablica 5.

Usporedba objavljenih podataka o incidenciji i prevalenciji KBB u djece; prilagođeno prema Warady BA (58)

Table 5

Comparison of published data on the incidence and prevalence of CKD in children; adapted according to Warady BA (58)

| REFERENCA | GOD. | KRITERIJI ZA UKLJUČIVANJE | | INCIDENCIJA (n/mdp/god.) (mdp = milion dječje populacije) | PREVALENCIJA (n/mdp) (mdp = milion dječje populacije) |
|--|------|-------------------------------------|---------------------|--|--|
| | | EKK (ml/min/1,73m ²) | Starost (godine) | | |
| <i>Deleau J. (63)</i> Lorraine (Francuska) | 1994 | s-kreatinin: >175 μmol/L | 0-16 | 7,5 | 54 |
| <i>Esbjorner E. (62)</i> Švedska | 1997 | <30 | 6-16 | 7,7 | 21 |
| <i>Lagomarsimo E. (64)</i> Čile | 1999 | <30 | 0-18 | 5,7 | 42,5 |
| <i>Ardissino G. (61)</i> ItalKid-projekt | 2003 | <75 | 0-20 | 12,1 | 74,7 |
| <i>Van der Heijden B.J. (60)</i> EDTA-registar | 2004 | <15 | 0-19 | 9,9 | 62 |
| <i>USRDS (U.S. Renal Data System) (58)</i> Godišnje izvješće 2005 | 2005 | <15 | 0-20 | 15 | 82 |
| <i>ANZDTR (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) (58)</i> Godišnje izvješće 2005 | 2005 | <15 | 0-20 | 10 | 50 |

11% cjelokupne populacije (45, 57). To je približno 50 puta više nego što iznosi prevalencija TZB (KBB 5. stupnja) (58). Ocjenjena prevalencija KBB 3.-5. stupnja pri odraslih je 4,7-5,1% cjelokupne odrasle populacije (45, 59). Za djecu s KBB za sada nemamo pouzdanih epidemioloških podataka. Različiti uzroci za nastanak KBB u odraslih i djece ne dozvoljavaju jednostavnu ekstrapolaciju podataka pridobivenih u odrasloj populaciji. U pedijatrijskoj literaturi pretežno nalazimo tek podatak o incidenciji i prevalenciji TZB (KBB 5. stupnja) (58, 60). Do sada je objavljeno tek nešto istraživanja, u kojima su u cjelokupnoj populaciji djece ocjenjivali prevalenciju KBB i pojedinih stupnjeva KBB. Na žalost u tim studijama bio je uključen mali broj djece ili se radilo o rezultatima samo jednog centra (61-64).

Zbog metodoloških razlika u sakupljanju i obradi podataka, uspoređivanje rezultata objavljenih studija nije moguće (Tablica 5). U drugim radovima opet nalazimo rezultate o prevalenciji pojedinih stupnjeva KBB u skupini djece s KBB (44). Najčešći uzrok TZB u male djece su hipoplastično ili displastično promi-

jenjeni bubrezi i hereditarne nefropatije. U starije djece i mladih je u prvom planu glomerulonefritis (osobito fokalna segmentalna glomeruloskleroza) i pijelonefritis (60).

Iako podatke (kao što smo to ranije spomenuli) ne možemo uspoređivati, iz rezultata svih tih studija moguće je razabrati, da se incidencija i prevalencija KBB u djece povisuje s dobi djeteta, slično kao što to vrijedi za odrasle bolesnike. Isto tako svi podaci govore da su incidencija i prevalencija više u dječaka u usporedbi s istima u djevojčica, i to zbog češće pojave prirodnih anomalija mokraćnog trakta u dječaka. Viša je u tamnoputih ljudi svih dobnih skupina. Na Pedijatrijskoj klinici u Ljubljani smo u drugoj polovici 2007. godine započeli sistematski sakupljati podatke, na temelju kojih ćemo pokušati odrediti prevalenciju KBB i pojedinih stupnjeva KBB (prije svega 3.-5. stupnja) u slovenske djece. Incidencija novootkrivene KBB u djece je u Sloveniji 7-9/1000000 u godini, u dječjoj populaciji.

ZAKLJUČAK

Jednoobrazna definicija i opredjeljenje pojedinih stupnjeva KBB, na kojima se temelji liječenje bolesti i sprječavanje njenog napredovanja, neophodna je za uspješnu obradu oboljele djece i mladih. Takav pristup omogućuje usporedbu rezultata liječenja, što je uvjet za razvoj smjernica za obradu djece s KBB, koje se temelje na kliničkim dokazima o uspješnosti.

Planiranom upotrebom relativno jednostavnih pretraga u općoj populaciji i još osobito u ugrožene djece, moguće je pravovremeno otkriti rane oblike KBB i pomoću odgovarajućih mjera značajno utjecati na daljnji tijek bolesti. Predstavljena klasifikacija KBB naravno nije potpuna i s širom će se uporabom vjerojatno pokazati njene dodatne slabosti, koje će diktirati određene promjene ili prilagodbe. Svrha će ostati nepromijenjena: spriječiti ili odgoditi razvoj KBB 5. stupnja odnosno terminalnog zatajenja bubrega i time smanjiti smrtnost.

LITERATURA

1. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 849-53.
2. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2654-62.
3. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 117-31.
4. Oh J, Wunsch R, Turzer M et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-5.
5. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002; 61: 621-9.
6. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141: 191-7.
7. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 648-53.
8. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 27-39.
9. Shroff R, Ledermann S. Long-term outcome of chronic dialysis in children. *Pediatr Nephrol*, (Epub ahead of print) Jan 23, 2008.
10. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2002; 136: 604-15.
11. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *A J Kidney Dis* 2002; 39: 1-266.
12. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416-21.
13. Guignard JP, Santos F. Laboratory Investigations. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 399-424.
14. Novljan G, Meglič A. Pomen določanja razmerja protein/kreatinin v enkratnem vzorcu seča pri otrocih. In: Lindič J, Kaplan Pavlovič S eds. *I. Slovene Congress of Nephrology with International Participation*; 1996 Oct 23-26; Portorož, Slovenia. Ljubljana: Department of Nephrology; 2000; 157-62.
15. Lemley KV. An introduction to biomarkers: applications to chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1849-59.
16. Grenda R, Wuhl E, Litwin M et al. Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor-1 (TGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3487-94.
17. Rose BD. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York: McGraw-Hill, Inc; 1994.
18. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. Timed-urine collections for renal clearance studies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 96-101.
19. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1839-48.
20. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-8.
21. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
22. Counahan R, Chantler C, Ghazali S et al. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51: 875-8.
23. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984; 104: 849-54.
24. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
25. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-6.
26. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 221-30.
27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
28. Pierrat A, Gravier E, Saunders C et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int* 2003; 64: 1425-36.
29. Filler G, Foster J, Acker A et al. The Cockcroft-Gault formula should not be used in children. *Kidney Int* 2005; 67: 2321-4.
30. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-37.
31. Rule AD, Gussak HM, Pond GR et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 112-9.
32. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
33. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W et al. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
34. Bokenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 125-9.
35. Morgan C, Senthilselvan A, Bamforth F, Hoskinson M, Gowrishankar M. Correlation between cystatin C - and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 329-32.
36. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981-5.
37. Gaspari F, Perico N, Ruggenti P et al. Plasma clearance of nonradioactive iothexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 257-63.
38. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, Warady B, Munoz A. Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int* 2006; 69: 2070-7.
39. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1006-15.
40. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32: 65-79.
41. Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of renal function during childhood. *Pediatr Rev.* 1996; 17: 175-80.
42. Chen ML, Hsu CY. Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 623-5.
43. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
44. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int* 2006; 70: 585-90.

45. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
46. Fernandez-Fresnedo G, de Francisco A, Ruiz JC et al. Relevance of chronic kidney disease classification (K/DOQI) in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2006; 38: 2402-3.
47. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 262-9.
48. El Hussein AA, Foda MA, Osman YM, Sobh MA. Characteristics of long-term live-donor pediatric renal transplant survivors: a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 288-93.
49. Feber J, Wong H, Geier P, Chaudry B, Filler G. Complications of chronic kidney disease in children post-renal transplantation - A single center experience. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 80-4.
50. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67: 799-812.
51. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
52. Wuhl E, Mehls O, Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 66: 768-76.
53. Fogo AB. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 281-4.
54. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2011-22.
55. Ellis D, Vats A, Moritz ML et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.
56. Saweirs WW, Goddard J. What are the best treatments for early chronic kidney disease? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (9): 31-8.
57. Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275-84.
58. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1999-2009.
59. Ahmad A, Roderick P, Ward M et al. Current chronic kidney disease practice patterns in the UK: a national survey. *QJM* 2006; 99: 245-51.
60. Van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 213-21.
61. Ardissino G, Dacco V, Testa S et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111: 382-7.
62. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 438-42.
63. Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 472-6.
64. Lagomarsimo E, Valenzuela A, Cavagnaro F, Solar E. Chronic renal failure in pediatrics 1996. Chilean survey. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 288-91.

Summary

DIAGNOSIS AND STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

G. Novljan

Chronic kidney disease (CKD) is a serious health problem in children and adolescents, although its prevalence in the pediatric population is much lower than in adults. The initial diagnosis of CKD can be made using simple diagnostic test during the early stages of disease. Because of the absence of a common definition of CKD and the lack of precise guidelines for the staging of disease progression, CKD is often underdiagnosed. Therefore, the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) developed a series of clinical practice guidelines for the evaluation, classification, stratification and timely detection of CKD. Chronic kidney disease is defined by functional or structural abnormalities of the kidney, lasting for at least three months. According to the level of the glomerular filtration rate (GFR), CKD is stratified into five stages. Although hypertension is not included in the definition of CKD, high blood pressure is a common consequence of CKD and may also be a presenting sign of it. An important goal of the guidelines is to stress the importance of detecting early stages of CKD. The testing for proteinuria and the assessment of GFR using estimate formulae, both play a key role in this endeavor.

Descriptors: CHILDREN, CHRONIC RENAL DISEASE, PROTEINURIA, GLOMERULAR FILTRATION RATE