

# KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST NAKON AKUTNOG BUBREŽNOG OŠTEĆENJA

ITA JELIĆ PRANJIĆ<sup>1,2</sup>, LORI SRDOČ<sup>1</sup>, IGOR RUBINIĆ<sup>1</sup>, IVAN BUBIĆ<sup>1,2</sup>, BOSILJKA DEVČIĆ<sup>2</sup>  
i SANJIN RAČKI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet i <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Rijeka, Hrvatska

**Ciljevi** Razvoj akutnog bubrežnog oštećenja (ABO) koje zahtijeva nadomjesno bubrežno liječenje (NBL) kod hospitaliziranih bolesnika povećava rizik smrtnosti za više od 50 %. Preživjeli bolesnici su pod povećanim rizikom dugoročnih komplikacija. Ovim istraživanjem željeli smo utvrditi razvoj kronične bubrežne bolesti (KBB) kod bolesnika liječenih NBL-om u KBC-u Rijeka tijekom praćenja dvije godine. **Bolesnici i metode:** Istraživanje je obuhvatilo 429 bolesnika (299 muškaraca i 130 žena) koji su u razdoblju od siječnja 2010. godine do lipnja 2016. godine liječeni metodama NBL-a u KBC-u Rijeka. Prosječna dob bila je  $66,61 \pm 16,26$  godinu. Metodom CVVH liječen je 31 bolesnik, CVVHD 295 bolesnika, CVVHDF 99 bolesnika te HD 4 bolesnika. Indikacija za započinjanje je u 57 % bolesnika bila sepsa, u 31,7 % akutna epizoda kroničnog srčanog zatajivanja, a u 11,3 % kardiokirurški zahvat. Prosječna vrijednost serumskog kreatinina prije hospitalizacije u tih je bolesnika bila  $101 \pm 39,12$   $\mu\text{mol/L}$ . **Rezultati:** Ukupno 270 bolesnika preminulo je tijekom hospitalizacije, preživjelo je 159 bolesnika. Prosječna vrijednost serumskog kreatinina pri otpustu iznosila je  $143,82 \pm 45,96$   $\mu\text{mol/L}$ . Mjesec dana nakon otpusta prosječna vrijednost serumskog kreatinina iznosila je  $177,38 \pm 110,36$   $\mu\text{mol/L}$ , nakon 3 mjeseca  $122,29 \pm 64,26$   $\mu\text{mol/L}$ , nakon 6 mjeseci  $126,63 \pm 54,27$   $\mu\text{mol/L}$ , nakon godine dana  $142,25 \pm 133,02$   $\mu\text{mol/L}$ , nakon dvije godine  $116,40 \pm 39,57$   $\mu\text{mol/L}$ . Od navedenih bolesnika svega 32 bolesnika su upućena na kontrolu nefrologu mjesec dana poslije otpusta, 21 nakon tri mjeseca, 7 nakon 6 mjeseci, 19 nakon godinu dana i 14 nakon dvije godine. **Zaključak:** Naše istraživanje je pokazalo kako je u bolesnika koji su preživjeli epizodu ABO-a ili pogoršanja KBB-a zaostalo bubrežno oštećenje s prosječnim vrijednostima serumskog kreatinina višim od onih prije hospitalizacije. Većina bolesnika nije upućivana na redovite kontrole nefrologa.

**Ključne riječi:** akutno bubrežno oštećenje, kronična bubrežna bolest, kontrole nefrologa

**Adresa za dopisivanje:** Ita Jelić Pranjić, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Tome Strižića 3  
51 000 Rijeka, Hrvatska  
E-pošta: ita.jelic@gmail.com

## UVOD

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) je česta komplikacija koja se javlja u 20 % svih hospitaliziranih bolesnika i incidencija tog oštećenja je u porastu (1,2). Prevalencija ABO kod bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) je između 5-15 % (3,4), a smrtnost u ovoj skupini bolesnika je >50 % (5,6). Ranije se smatralo kako kod bolesnika koji su preživjeli epizodu ABO-a ne zaostaje oštećenje strukture i funkcije bubrega, no brojna epidemiološka istraživanja utvrdila su kako kod ovih bolesnika postoji povećan rizik razvoja kronične bubrežne bolesti (KBB) kao i srčanožilne smrtnosti (7-9). Prevalencija KBB-a u općoj populaciji je 12-14 % (10), a pravovremena dijagnoza i nefrološka skrb utječu na smanjenje pada stope

glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) i daljnju progresiju KBB-a. ABO i KBB su međusobno usko povezani klinički sindromi: ABO povećava rizik razvoja KBB-a, dok su bolesnici s KBB-om skloniji nastupu ABO-a (11). Bolesnici koji su preboljeli epizodu ABO-a spadaju u visokorizičnu skupinu bolesnika koja zahtijeva intenzivnu nefrološku skrb i praćenje (12). Unatoč navedenom, samo manji dio bolesnika koji su preboljeli epizodu ABO-a biva upućivan na redovite nefrološke kontrole.

Provedenim istraživanjem željeli smo utvrditi razvoj KBB-a tijekom praćenja dvije godine kod bolesnika koji su zbog razvoja ABO-a ili pogoršanja KBB-a bili podvrgnuti postupcima nadomještanja bubrežne funkcije (NBL) u JIL-u Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

## BOLESNICI I METODE

Naše retrospektivno istraživanje obuhvatilo je bolesnike koji su u razdoblju od siječnja 2010. godine do lipnja 2016. godine liječeni metodama NBL-a zbog razvoja ABO ili pogoršanja KBB. Medicinski podatci su dobiveni uvidom u bolnički informatički sustav (BIS) te dijalitičke zapisnike. Podatci o socio-demografskim karakteristikama uključivali su dob i spol. Klinički su podatci uključivali uzrok, metodu NBL-a, prosječnu vrijednost serumskog kreatinina prije hospitalizacije te pri otpustu. Tijekom praćenja (mjesec dana, tri mjeseca, šest mjeseci, godinu dana i dvije godine nakon otpusta) određivana je vrijednost serumskog kreatinina, stopa glomerularne filtracije, vrijednost hemoglobina, albumina, C reaktivnog proteina (CRP), kalcija i fosfata.

## STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička obrada podataka je provedena uz pomoć statističkog programa *Statistica* (starSoft Inc., Tulsa, SAD) i *MedCalc* (MedCalc Inc., Mariakerke, Belgium). Odabir mjera centralne tendencije i mjera varijabilnosti za ispitivanje varijabli čije vrijednosti pripadaju u intervalnu mjernu ljestvicu utvrđen je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kada je testom utvrđena normalna raspodjela, podatci su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom (SD).

## REZULTATI

U razdoblju od siječnja 2010. do lipnja 2016. godine zbog ABO-a ili pogoršanja KBB-a metodama NBL-a liječeno je 429 bolesnika (299 muškaraca i 130 žena). Prosječna dob bila je  $66,61 \pm 16,26$  godinu. Metodom centralne venovenske hemofiltracije (CVVH) liječen je 31 bolesnik, centralne venovenske hemodijalize (CVVHD) 295 bolesnika, centralne venovenske hemodijafiltracije (CVVHDF) 99 bolesnika te hemodijalize (HD) 4 bolesnika. Indikacija za započinjanje je u 57 % bolesnika bila sepsa, u 31,7 % akutna epizoda kroničnog srčanog zatajivanja, a u 11,3 % kardiokirurški zahvat. Prosječna vrijednost serumskog kreatinina prije hospitalizacije u ovih je bolesnika bila  $101 \pm 39,12$   $\mu\text{mol/L}$ . Ukupno 270 bolesnika je preminulo tijekom hospitalizacije (62,94 %), preživjelo je 159 bolesnika (37,06 %). Prosječna vrijednost serumskog kreatinina pri otpustu je iznosila  $143,82 \pm 45,96$   $\mu\text{mol/L}$ . Rezultati praćenih vrijednosti prikazani su u tablici 1.

U razdoblju praćenja ni jedan bolesnik nije imao ponovnu epizodu ABO-a. Dva su bolesnika, oba s poznatom KBB, započela liječenje dijalitičkim metodama zbog razvoja njenog završnog stupnja (jedan hemodijalizom, drugi peritonejskom dijalizom). Svega 32 (20,1 %) bolesnika su upućena na kontrolu nefrologa mjesec dana nakon otpusta, 21 (13,2 %) nakon tri mjeseca, 7 (4,4 %) nakon 6 mjeseci, 19 (11,9 %) nakon godinu dana i 14 (8,8 %) nakon dvije godine.

Tablica 1.

Rezultati praćenih vrijednosti naših ispitanika

	1 mjesec nakon otpusta	3 mjeseca nakon otpusta	6 mjeseci nakon otpusta	1 godina nakon otpusta	2 godine nakon otpusta
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	$177,38 \pm 110,36$	$122,29 \pm 64,26$	$126,63 \pm 54,27$	$142,25 \pm 133,02$	$116,40 \pm 39,57$
eGFR (ml/min)	$44,77 \pm 28,77$	$70,86 \pm 38,69$	$83,71 \pm 37,67$	$59 \pm 34,92$	$59,7 \pm 28,34$
Hemoglobin (g/L)	$100,24 \pm 11,15$	$105,47 \pm 17,54$	$120,86 \pm 14,8$	$112,5 \pm 27,57$	$120,89 \pm 24,45$
Albumin (g/L)	$29,75 \pm 3,04$	$41,07 \pm 13,76$	$39,1 \pm 0,14$	$42,35 \pm 5,87$	Nema podataka
CRP (mg/L)	$40 \pm 36,95$	$82,18 \pm 63,08$	$31,57 \pm 8,71$	$4,15 \pm 1,06$	$16,25 \pm 8,71$
Kalcij (mmol/L)	$1,97 \pm 0,33$	$2,99 \pm 0,86$	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka
Fosfat (mmol/L)	1,64	Nema podataka	Nema podataka	1,04	Nema podataka

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija

## DISKUSIJA

Iako je akutna tubularna nekroza (ATN) najčešći uzrok ABO-a kod bolesnika liječenih u JIL-u, utvrđene su i brojne druge patohistološke promjene bubrega na obdukcijama bolesnika koji su u JIL-u preminuli zbog septičnog šoka (kao posljedica ishemijsko-reperfuzijske ozljede) (13). Endotelna disfunkcija također negativno utječe na dugoročno preživljenje, ali i razvoj KBB-a (14). Rezultati američkog istraživanja koje je uključivalo 5404 bolesnika s ABO u razdoblju praće-

nja od pet godina utvrdilo je kako su bolesnici imali 4-6 puta veći rizik razvoja četvrtog stupnja KBB-a (15). Istraživanje također provedeno u Americi kojim su praćeni bolesnici s ABO koje je zahtijevalo NBL utvrdilo je 28 puta povećani rizik razvoja uznapredovale KBB (16). Meta-analiza objavljenih kohortnih istraživanja koja je uključivala više od milijun bolesnika pokazala je kako bolesnici s ABO imaju devet puta veći rizik razvoja KBB-a i tri puta veći rizik progresije KBB-a u njen završni stupanj (17).

Provedeno je svega nekoliko istraživanja o nefrološkoj skrbi bolesnika s preboljelom epizodom ABO-a. Siew i sur. su istraživali vjerojatnost upućivanja bolesnika na nefrološku kontrolu nakon ABO-a putem američke baze podataka Bolnice ratnih veterana (engl. *United States Department of Veterans Affairs*). Unutar 30 dana nakon otpusta na kontrolu nefrologa upućeno je 11 % bolesnika, 4 % nakon tri mjeseca i 9 % nakon jedne godine (18). Harel i sur. su utvrdili povezanost između kontrole nefrologa unutar 90 dana od otpusta nakon preboljele epizode ABO-a koja je zahtijevala NBL i preživljenja kanadskih bolesnika koristeći bazu podataka ICES (engl. *Institute for Clinical Evaluative Sciences*) (19). Svega 41 % bolesnika je upućeno na kontrolu nefrologa unutar 90 dana od otpusta. Nefrološka skrb je u tih bolesnika rezultirala 24 % manjim rizikom smrti unutar dvije godine u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili upućeni na kontrolu nefrologa. Istraživanje koje su proveli Xie i Iqbal, a koje je uključivalo 170 bolesnika s ABO u razdoblju od 2006.-2010. godine, pokazalo je kako je samo 22 % bolesnika nakon otpusta upućeno na nefrološku kontrolu. Ti su bolesnici u daljnjem praćenju imali manji rizik ponovne epizode ABO-a (20).

Prema literaturi, preporuča se upućivanje bolesnika koji su preboljeli ABO na kontrolu nefrologa unutar 30-90 dana poslije otpusta te potom dva-tri puta godišnje do godine dana kada, ovisno o kliničkom tijeku, praćenje nastavljaju u ambulanti liječnika obiteljske medicine ili se nastavljaju kontrolirati u ambulanti za KBB (12). Većina se neželjenih ne-bubrežnih i bubrežnih događaja razvija unutar tri do šest mjeseci nakon epizode ABO-a (21) iz čega proizlazi kako je potrebno pratiti bubrežnu funkciju najmanje šest mjeseci nakon otpusta. Istraživanje Tsenga i sur. dokazalo je kako je trajna nefrološka ambulantska skrb kod bolesnika sa šećernom bolesti i 3. ili 4. stupnjem KBB-a rezultirala 20 % do 55 % manjom smrtnosti (22). Navedeni rezultati tumače se kontrolom tradicionalnih srčanožilnih čimbenika rizika i sekundarnih komplikacija KBB-a (23,24).

Našim istraživanjem prema dostupnim podacima utvrdili smo kako su bolesnici liječeni zbog razvoja ABO ili pogoršanja KBB nedostavno upućivani na nefrološke kontrole (20,1 % mjesec dana po otpustu, 13,2 % nakon tri mjeseca, 4,4 % nakon 6 mjeseci, 11,9 % nakon godine dana i 8,8 % nakon dvije godine). Tijekom razdoblja praćenja prosječne vrijednosti serumskog kreatinina bile su više od onih koje su bolesnici imali prije hospitalizacije.

Ograničenje ovog istraživanja je djelomična nemogućnost pristupa svim potrebnim podacima pojedinih bolesnika zbog ograničenja BIS-a. Također je moguće da je dio bolesnika upućen na kontrolu nefrologa u drugu ustanovu ili da su preminuli unutar razdoblja praćenja.

## ZAKLJUČAK

Bolesnici koji su liječeni zbog ABO-a ili pogoršanja KBB, osobito ako je liječenje zahtijevalo NBL, spadaju u visokorizičnu skupinu za razvoj srčanožilnih i bubrežnih komplikacija. Rezultati našeg istraživanja, kao i istraživanja stranih kolega, ukazuju na potrebu daljnje nefrološke kontrole i skrbi tih bolesnika. Pravovremene terapijske intervencije poput promjene životnih navika, kontrole vrijednosti krvnog tlaka, lipida i glukoze u plazmi uz prilagodbu medikamentne terapije mogu smanjiti rizik razvoja navedenih komplikacija. Ako bolesnici razviju KBB, omogućena im je pravovremena i trajna nefrološka skrb, edukacija i priprema za predstojeće NBL kao i mogućnost obrade za transplantaciju bubrega.

## L I T E R A T U R A

1. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J i sur. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1482-93.
2. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D i sur. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208-12.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R i sur. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
4. Horkan CM, Purtle SW, Mendu ML i sur. The association of acute kidney injury in the critically ill and postdischarge outcomes: a cohort study. *Crit Care Med* 2015; 43: 354-64.
5. Ali T, Khan I, Simpson W i sur. Incidence and outcomes in acute kidney injury: A comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1292-8.
6. Noble JS, Simpson K, Allison ME. Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure. *Ren Fail* 2006; 28: 323-30.
7. Nguyen Y-L, Milbrandt EB, Weissfeld LA i sur. Intensive care unit renal support therapy volume is not associated with patient outcome. *Crit Care Med* 2011; 39: 2470-7.
8. Couchoud C, Stengel B, Landais P i sur. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 21: 411-8.
9. An JN, Hwang JH, Kim DK i sur. Chronic kidney disease after acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy and its impact on long-term outcomes: a multicenter retrospective Cohort Study in Korea. *Crit Care Med* 2017; 45: 47-57.
10. Saran R, Li Y, Robinson B i sur. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: Svii, S1-305.

11. Chawla LS, Eggers PW, Star RA Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371: 58-66.
12. Silver SA, Goldstein SL, Harel Z. Ambulatory care after acute kidney injury: an opportunity to improve patient outcomes. *Can J Kidney Health Dis* 2015; 2: 36.
13. Lerolle N, Nochy D, Guerot E i sur. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 2010; 36: 471-8.
14. Geri G, Stengel B, Jacquelinet C i sur. Prediction of chronic kidney disease after acute kidney injury in ICU patients: study protocol for the PREDICT multicenter prospective observational study *Ann. Intensive Care* 2018; 8: 77. [cited 2018, september 1], Available from <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0421-7>
15. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76(10): 1089-97.
16. Lo LJ, Go AS, Chertow GM i sur. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 76(8): 893-9.
17. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81: 442-8.
18. Siew ED, Peterson JF, Eden SK i sur. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(2): 305-12.
19. Harel Z, Wald R, Bargman JM i sur. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int* 2013; 83(5): 901-8.
20. Xie M, Iqbal S. Predictors for nephrology outpatient care and recurrence of acute kidney injury (AKI) after an in-hospital AKI episode. *Hemodial Int* 2014; 18(Suppl 1): S7-S12.
21. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 81(5): 477-85.
22. Tseng CL, Kern EF, Miller DR i sur. Survival benefit of nephrologic care in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 55-62.
23. Patwardhan MB, Samsa GP, Matchar DB, Haley WE. Advanced chronic kidney disease practice patterns among nephrologists and non-nephrologists. A database analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 277-83.
24. Kes P i sur. Dugotrajni ishod akutnog oštećenja bubrega, U: Akutno oštećenje bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 1048-1062.

## SUMMARY

### CHRONIC KIDNEY DISEASE AFTER ACUTE RENAL INJURY

I. JELIĆ PRANJIĆ<sup>1,2</sup>, L. SRDOČ<sup>1</sup>, I. RUBINIĆ<sup>1</sup>, I. BUBIĆ<sup>1,2</sup>, B. DEVČIĆ<sup>2</sup> and S. RAČKI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka, <sup>2</sup>Rijeka University Hospital Centre, Division of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation, Rijeka, Croatia

Development of acute renal injury (AKI) requiring renal replacement therapy (RRT) in hospitalized patients increases the risk of mortality by more than 50%. Surviving patients are at an increased risk of long-term complications. With this study, we wanted to determine development of chronic kidney disease (CKD) in patients treated with RRT at Rijeka UHC over a two-year follow-up period. The study included 429 patients (299 men and 130 women) treated with RRT at Rijeka UHC during the period from January 2010 to June 2016. The mean age of patients was 66.61±16.26 years. Thirty-one patients were treated using CVVH, 295 by CVVHD, 99 by CVVHDF and 4 patients by HD. The indication for initiation was sepsis in 57%, worsening of chronic heart failure in 31.7% and cardiac surgery in 11.3% of patients. The mean serum creatinine value before hospitalization in these patients was 101±39.12 µmol/L. A total of 270 patients died during hospitalization and 159 survived. The mean serum creatinine at discharge was 143.82±45.96 µmol/L. One month after discharge, the mean serum creatinine value was 177.38±110.36 µmol/L, after 3 months 122.29±64.26 µmol/L, after 6 months 126.63±54.27 µmol/L, after one year 142.25±133.02 µmol/L, and after two years 116.40±39.57 µmol/L. Only 32 of these patients were referred for nephrologist check up one month after discharge, 21 after three months, 7 after 6 months, 19 after one year, and 14 after two years. Our study showed that patients surviving an episode of AKI or worsening of preexisting CKD during follow up had the mean serum creatinine values higher than those before hospitalization. Most patients were not referred for regular nephrologist check-ups.

**Key words:** acute renal injury, chronic kidney disease, nephrologist check-up