

Metody wykrywania i oceny postępu przewlekłej choroby nerek

Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przewlekła choroba nerek jest obecnie postrzegana jako choroba cywilizacyjna, ponieważ dotyczy ponad 10% populacji krajów wysokorozwiniętych. W ostatnich latach wprowadzono ujednoczone zasady wykrywania tego schorzenia i oceny jego rozwoju. Metody te są na tyle proste i niekosztowne, że powinny się znaleźć w zestawie badań przesiewowych wykonywanych we wszystkich grupach ryzyka przewlekłej choroby nerek (ocena stężenia kreatyniny oraz współczynnika przesączania kłębuszkowego). Istotne znaczenie dla oceny ryzyka rozwoju tej choroby oraz, równocześnie, ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego ma też upowszechnienie oznaczania mikro- oraz makroalbuminurii.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, współczynnik przesączania kłębuszkowego, klirens kreatyniny, mikroalbuminuria, białkomocz

WPROWADZENIE

„Przewlekła choroba nerek” (PChN) to pojęcie wprowadzone po raz pierwszy w wydanych w 2002 roku zaleceniach Amerykańskiej Narodowej Fundacji Chorób Nerek (NKF K/DOQI, *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) [1]. Jest to szersze pojęcie niż wcześniejsza definicja przewlekłej niewydolności nerek, ponieważ obejmuje też w pierwszym stadium cechy uszkodzenia nerek, takie jak białkomocz czy mikroalbuminuria, charakteryzujące się przewlekłością (tj. nieustępu-

jące przez 3 lub więcej mies.), ale bez równoczesnego zaburzenia czynności nerek (tj. obniżenia współczynnika przesączania kłębuszkowego). Dopiero 4 kolejne etapy przewlekłej choroby nerek obejmują w całości dawniejsze pojęcie „przewlekłej niewydolności nerek” (kolejne stadia niewydolności utajonej, wyrównanej i niewyrównanej) przy czym ostatni 5. etap to wspólna w obu klasyfikacjach schyłkowa niewydolność nerek wymagająca długotrwałej terapii nerkozastępczej.

Definicja przewlekłej choroby nerek jest stopniowo wprowadzana do nowych wydań polskich podręczników i już od 2004 roku stosowana w zaleceniach Zespołu Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii [2–4].

Szczegółową klasyfikację przewlekłej choroby nerek przedstawiono w tabeli 1.

Według danych północnoamerykańskich PChN dotyczy około 11% populacji Stanów Zjednoczonych w wieku powyżej 20 lat [1]. W Polsce nie ma podobnych danych, ale w przesiewowych badaniach przeprowadzonych w mieszanych populacjach miejskich i wiejskich wykazano nawet nieco większą częstość cech PChN, tj. u około 16,1% populacji (badanie PolNef prowadzone w północnej części Polski w okolicach Gdańska [dane niepublikowane — prof. B. Rutkowski, kontakt osobisty]).

Przewlekła choroba nerek nie powinna być jednak utożsamiana jedynie ze schyłkową niewydolnością nerek, która dotyczy około 100-krotnie mniejszej populacji, tj. około 435 000 chorych w Stanach Zjednoczonych i około 15 000 w Polsce. Należy przy tym pamiętać, że leczenie schyłkowej niewydolności nerek jest niezwykle drogie. Koszty dializoterapii w Polsce są refundowane przez system ochrony zdrowia i wynoszą obecnie około 1,5 mld złotych (15 000 chorych × 100 000 zł kosztów opieki dializacyjnej i leczenia powikłań/chorego/rok). Te liczby ukazują zarazem, że

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
e-mail: nefro@wp.pl

Tabela 1. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek według kryteriów NKF K/DOQI [1]

Stadium	Opis	GFR (ml/min/1,73 m ² powierzchni ciała)
1	Uszkodzenie nerek* z prawidłowym lub zwiększonym GFR	≥ 90
2	Upośledzenie GFR niewielkiego stopnia (utajona przewlekła niewydolność nerek)	60–89
3	Upośledzenie GFR średniego stopnia (wyrównana przewlekła niewydolność nerek)	30–59
4	Upośledzenie GFR znacznego stopnia (niewyrównana przewlekła niewydolność nerek)	15–29
5	Schyłkowa niewydolność nerek	< 15 (lub dializoterapia)

*Definiowane jako obecność przez co najmniej 3 miesiące zmian struktury nerek lub odchyień w badaniach laboratoryjnych (mocz i krwi); GFR (*glomerular filtration rate*) — szybkość przesączania kłębuszkowego

wczesne wykrywanie i zapobieganie postępowi przewlekłej choroby nerek do jej schyłkowego etapu jest najprawdopodobniej jedną z najbardziej efektywnych pod względem kosztów strategii we współczesnej medycynie.

Według publikowanych corocznie Raportów o Stanie Dializoterapii i Transplantologii w Polsce gwałtownie zwiększa się liczba chorych wymagających dializoterapii — nawet o 10% rocznie [5]. Wynika to zarówno z odrabiania polskich „opóźnień” w zakresie dostępności tych metod leczenia w stosunku do krajów wysokorozwiniętych, ale także (paradoksalnie) z poprawy warunków życia w Polsce wynikających z szybkiego rozwoju ekonomicznego. Nieuniknionym skutkiem tych ostatnich zjawisk są coraz częstsze choroby cywilizacyjne, będące z kolei najważniejszymi czynnikami ryzyka PChN, takimi jak cukrzyca, otyłość i nadciśnienie tętnicze [6].

WYKRYWANIE PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

W celu opracowania strategii wykrywania przewlekłej choroby nerek niezbędne jest określenie:

- populacji, które powinny zostać poddane badaniom przesiewowym;
- metod oceny czynności nerek uwzględniających koszt i dostępność badań;
- metod weryfikacji rozpoznania.

W dalszym postępowaniu po wykryciu choroby należy uwzględnić zasady organizacyjne opieki zdrowotnej (np. konieczność przekazania w odpowiednim czasie chorego z opieki podstawowej do specjalistycznej) i uwzględnić dostępność i koszt efektywność zastosowanych metod leczenia oraz zapobiegania postępowi choroby.

Według zasad przyjętych przez ekspertów amerykańskich, powielonych następnie w opracowaniach ogólnosiwiatowych (Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego; *Kidney Disease Global Outcomes Initiative*) i licznych krajowych, grupę osób, którą trzeba poddać bada-

niom przesiewowym w kierunku PChN, powinni stanowić pacjenci z uznanymi czynnikami ryzyka tej choroby. Po potwierdzeniu występowania tych czynników, obejmujących w szczególności występowanie jednego lub więcej z powyższych (cukrzyca i dziedziczne obciążenie cukrzycą, otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cechy uogólnionej miażdżycy, choroba niedokrwienna serca i przewlekła niewydolność serca, nawracające zakażenia dróg moczowych, zastój moczu, choroby układu), należy te osoby poddać dalszym badaniom w celu weryfikacji rozpoznania. Niedawne analizy dowiodły także, że uzasadnione ekonomicznie jest także wykonanie badań przesiewowych w kierunku PChN u wszystkich osób powyżej 60. roku życia, nawet gdy nie występują u nich wyżej wymienione czynniki ryzyka tej choroby [7].

Jakie metody wykrywania przewlekłej choroby nerek powinny być stosowane w badaniach przesiewowych i do potwierdzenia rozpoznania choroby? Według wspomnianych zaleceń K/DOQI [1] w badaniach przesiewowych w pierwszej kolejności należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy (w celu wyliczenia szybkości przesączania kłębuszkowego [GFR, *glomerular filtration rate*]) oraz zbadać, czy w pobranej dowolnej próbce moczu występuje albuminuria lub jawny białkomocz. Do tego ostatniego badania wystarczają metody paskowe. Z kolei stężenie kreatyniny w surowicy można oznaczać wszystkimi powszechnymi, dostępnymi, automatycznymi metodami pomiaru lub metodą tradycyjną (Jaffego).

W celu potwierdzenia rozpoznania konieczne jest powtórne oznaczenie i wyliczenie GFR na jego podstawie oraz wykonanie wielu badań oceniających występowanie choroby nerek, obejmujących między innymi ultrasonografię układu moczowego i podstawowe badania biochemiczne.

Istotnym problemem wciąż pozostaje szacunkowa ocena wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Wielkość przesączania kłę-

buszkowego wykazuje istotną, chociaż nieliniową, korelację z masą czynnego mięszu nerkowego i liczbą funkcjonujących nefronów. Z tego właśnie powodu wielkość eGFR stanowi podstawę klasyfikacji PChN.

Niestety, referencyjne metody wyliczenia GFR są zbyt pracochłonne i kosztowne, aby mogły być powszechnie stosowane. Przykładem jest klirens egzogennej inuliny czy różnych radioznaczników. Z kolei samo stężenie kreatyniny w surowicy czy, w jeszcze mniejszym stopniu, stężenie mocznika w surowicy są bardzo mało dokładnymi wskaźnikami wielkości GFR [8]. Podobnie mało precyzyjne jest wyliczenie klirensu endogennej kreatyniny na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu. Przyczyną niedokładności w tym ostatnim przypadku jest najczęściej niekompletność dobowych zbiórek moczu, co przekłada się bezpośrednio na błędne określenie wielkości eGFR.

Nadzieje na zwiększenie dokładności oznaczeń GFR wiąże się też obecnie z pomiarem stężenia w surowicy innych endogennych wskaźników przesączania kłębuszkowego. Najbardziej obiecująca wydaje się cystatyna C, będąca produktem wszystkich komórek organizmu i przez to w małym stopniu zależna od wielkości masy mięśniowej niż endogennie wydzielana kreatynina. Jest to białko o małej masie cząsteczkowej (13 kDa) i dlatego swobodnie przesącza się w kłębuszku nerkowym i następnie jest w całości metabolizowane w nabłonku cewek nerkowych. Przydatność oznaczania cystatyny C zweryfikowano w wielu badaniach, w tym u osób z różnych grup pod względem rasy, wieku i o skrajnie dużej i małej masie ciała [9]. Mimo korzystnych wyników badań oznaczania stężenia cystatyny C w surowicy jeszcze nie wprowadzono do rutynowego zestawu pomiarów laboratoryjnych, nawet w ośrodkach nefrologicznych. Obecnie stosuje się to tylko w badaniach naukowych, a kilkakrotnie wyższe koszty takich oznaczeń w porównaniu z pomiarami kreatyninemiai zniechęcają większość laboratoriów do wyboru tej metody.

Od wielu lat wiadomo też, że precyzyjność wyliczeń eGFR opartych na pomiarach stężenia kreatyniny w surowicy można znacznie zwiększyć, jeśli zastosuje się odpowiednie poprawki uwzględniające rasę, wiek, płeć i masę ciała badanego. Wynika to przede wszystkim ze wspomnianej ścisłej zależności między masą mięśni szkieletowych a stężeniem kreatyniny w surowicy (kobiety, osoby szczupłe i osoby starsze mają średnio mniejszą masę mięśniową niż odpowiednio: osoby płci męskiej, o większej całkowitej masie ciała i młodsze).

Dla lekarza praktyka ważnym wnioskiem z tych rozważań jest to, że kierowanie się w ocenie występowania zaburzenia czynności nerek jedynie stężeniem kreatyniny w surowicy może być bardzo zwodnicze w wielu sytuacjach klinicznych. Wystarczy podać następujący przykład.

Do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej zgłasza się 60-letnia kobieta o masie ciała 50 kg i z oznaczonym stężeniem kreatyniny w surowicy wynoszącym 1,0 mg/dl. U osoby, u której stężenie kreatyniny pozostaje ściśle w granicach normy podawanej przez każde laboratorium, zdecydowana większość lekarzy nie będzie podejrzewać zaburzenia czynności nerek. Jednak po podstawieniu wszystkich parametrów do wzoru Cockrofta-Gaulta otrzymana wielkość eGFR wynosi jedynie 47 ml/min, co klasyfikuje chorą (wg tab. 1) do grupy z 3. stopniem przewlekłej choroby nerek. Zatem chora ta bezwzględnie wymaga specjalistycznej diagnostyki i opieki nefrologicznej, a z powodu zaburzenia czynności nerek ryzyko sercowo-naczyniowe jest u niej kilkakrotnie wyższe niż gdyby czynność ta była prawidłowa!

W związku z powyższym w wykrywaniu i następnie klasyfikowaniu stopnia upośledzenia funkcji nerek za najbardziej przydatną uznaje się obecnie pośrednią ocenę filtracji kłębuszkowej na podstawie pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy, wieku i masy ciała. Spośród różnych metod wyliczania GFR na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy największą przydatność w warunkach praktycznych wykazują wzory Cockrofta-Gaulta [10] i MRDR w postaci pełnej (wymagającej dodatkowo oznaczenia w surowicy stężeń azotu mocznika i albumin) lub uproszczonej [11, 12]. Zaletą wzoru MDRD jest uwzględnienie rasy badanej osoby, natomiast wadą obydwu — zwiększone ryzyko błędów przy znacznie zmniejszonym GFR. W tabeli 2 przedstawiono sposoby wyliczenia eGFR na podstawie wspomnianych wzorów, a w tabeli 3 — praktyczne zasady stosowania poszczególnych metod.

Tabela 2. Oznaczanie wielkości przesączania kłębuszkowego na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta [10] i uproszczonego wzoru MDRD [11]

Wzór Cockrofta-Gaulta

$$eGFR = [(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała}] / [\text{stężenie kreatyniny w surowicy (w mg/dl)} \times 72] \times [0,85 \text{ dla kobiet}]$$

Uproszczony wzór MDRD

$$eGFR = 186 \times [\text{stężenie kreatyniny w surowicy}]^{-1,154} \times [\text{wiek}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ dla kobiet}] \times [1,212 \text{ dla rasy czarnej}]$$

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacunkowa wielkość przesączania kłębuszkowego

Tabela 3. Wskazania do zastosowania wyliczenia eGFR przy użyciu wzorów Cockrofta-Gaulta i uproszczonego MDRD oraz klirensu endogennej kreatyniny (na podstawie dobowej zbiórki moczu). Zmodyfikowano według [8]

Metoda	Wskazania do stosowania i ograniczenia metody
Wzór MDRD (uproszczony)	<p>Chorzy na cukrzycę (typu 1 i 2)</p> <p>Chorzy w średnim wieku i młodzi dorośli</p> <p>Osoby rasy czarnej</p> <p>Pacjenci z chorobą nadciśnieniową</p> <p>Chorzy po przeszczepieniu nerki</p> <p>Chorzy z niewielkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek</p>
Wzór Cockrofta-Gaulta	<p>Chorzy w podeszłym wieku</p> <p>Chorzy z niewielkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek</p>
Klirens kreatyniny (wyliczony na podstawie dobowej zbiórki moczu) i/lub metody referencyjne (np. klirens inuliny)	<p>Kobiety w ciąży</p> <p>Chorzy w bardzo podeszłym wieku</p> <p>Chorzy ze skrajnie małą masą ciała</p> <p>Chorzy wyniszczeni</p> <p>Pacjenci z chorobami mięśni (zwłaszcza wrodzonymi)</p> <p>Chorzy z kwadriplegią i paraplegią</p> <p>Weganie</p> <p>Pacjenci z gwałtownie postępującą chorobą nerek</p>

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowa wielkość przesączania kłębuszkowego

Obecnie w Polsce, zgodnie z niepublikowanymi jeszcze zaleceniami Zespołu Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii, do oznaczenia eGFR powinno się stosować uproszczony wzór MDRD. Mimo dużej zgodności z GFR wyliczoną metodami obiektywnymi, eGFR wyliczany ze wzoru MDRD jest bardzo trudny do określenia bez specjalistycznych narzędzi obliczeniowych. Jak więc wynika z przedstawionych wzorów, znacznie prostsza w codziennym stosowaniu i pozwalająca na wyliczenie eGFR, nawet bez pomocy kalkulatora, jest metoda Cockrofta-Gaulta. Są też dostępne proste suwaki, które pozwalają na szybkie określenie przesączania kłębuszkowego według wzoru MDRD. Użytkownicy Internetu mogą też wyliczyć eGFR, podstawiając wartości do wybranych wzorów z wykorzystaniem następującej strony (w języku angielskim):

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_page.cfm

Inne pośrednie metody obliczania filtracji kłębuszkowej nie zostały do tej pory wystarczająco szeroko ocenione lub nie są oparte na parametrach oznaczanych rutynowo. U dzieci stosuje się odmienne wzory, lepiej uwzględniające specyfikę tej populacji niż wyżej wymienione (np. wzór Schwartz [13]).

Oprócz wielkości przesączania kłębuszkowego w ocenie występowania i w monitorowaniu postępu choroby nerek największą przydatność wykazuje oznaczanie mikroalbuminurii i białkomoczu (mikroalbuminurii). Zna-

czeniu pomiaru tych parametrów w praktyce klinicznej, zwłaszcza u chorych na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i z chorobą niedokrwienną serca, poświęcone były ostatnio liczne publikacje [10], w tym także w piśmiennictwie krajowym (np. [14, 15]) — szczegółowe omówienie tego zagadnienia przekracza ramy niniejszego artykułu.

Na zakończenie warto też zwrócić uwagę na znaczenie kierowania chorych z PChN pod specjalistyczną opieką nefrologiczną. W licznych publikacjach wykazano, że wcześniejsze objęcie chorego taką opieką korzystnie wpływa na jego dalsze rokowanie i losy.

Przeprowadzenie u chorego konsultacji nefrologicznej w celu poddania go późniejszemu leczeniu specjalistycznemu jest konieczne w następujących sytuacjach klinicznych [10]:

- nieznaną przyczyną PChN mimo wstępnej diagnostyki (niezależnie od okresu PChN);
- wskazania do biopsji nerki (najczęściej białkomocz);
- konieczność leczenia pierwotnej przyczyny choroby nerek niemożliwego w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej;
- 3. i 4. stadium PChN (eGFR < 60 ml/min, w praktyce oznacza to stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5–2 mg/dl u osoby o przeciętnej masie ciała i wroście);
- szybki postęp choroby nerek;
- ostre uszkodzenie nerek (ostra niewydolność nerek) nałożona na PChN.

PIŚMIENNICTWO

1. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (supl. 1): S1–S266.
2. Nowicki M., Czekalski S., Rutkowski B. i wsp. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004; 8: 87–92.
3. Nowicki M., Czekalski S., Rutkowski B. i wsp. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek — uaktualnienie 2005. *Nefrol. Dial. Pol.* 2005; 9: 89–96.
4. Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek — uaktualnienie 2007. *Nefrol. Nadcis. Tętn.* 2007; 11: 6–19.
5. Rutkowski B., Rowiński W., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkoza-
stępczego w Polsce — 2005. Ministerstwo Zdrowia, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, Gdańsk 2007.
6. Nowicki M., Murlikiewicz K., Gołębiowska A. Kardio- i nefroprotekcja u chorych na cukrzycę. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006; zeszyt specj.: 42–47.
7. Boulware L.E., Jaar B.G., Tarver-Carr M.E., Brancati F.L., Powe N.R. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 290: 3101–3114.
8. Snyder S., Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am. J. Fam. Physician* 2005; 72: 1723–1732.
9. Rule A.D., Bergstralh E.J., Slezak J.M. i wsp. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006; 69: 399–405.
10. Cockcroft D., Gault M.K. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–36.
11. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. i wsp. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–470.
12. Poggio E.D., Nef P.C., Wang X. i wsp. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 242–250.
13. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.K. Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259–263.
14. Nowicki M., Smoleń E., Szklarek M., Grzyb B. Mikroalbuminuria i białkomocz w zespole metabolicznym. *Probl. Lek.* 2004; 1–2: 30–37.
15. Nowicki M., Smoleń E., Szklarek M. Mikroalbuminuria — niedoceniany wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego. *Przegl. Lek.* 2005; 62 (supl. 2): 15–18.