

# Przewlekła niewydolność nerek czy przewlekła choroba nerek?

Michał Kozłowski, Jacek Manitius

Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Niniejsze opracowanie poświęcono przede wszystkim przedstawieniu nowego podejścia do podziału chorób nerek. Istotą opracowanego nowego podziału tych schorzeń jest w pierwszej kolejności podzielenie ich na poszczególne stadia choroby [1]. Inicjatorem opracowania wspomnianego podziału była grupa robocza działająca pod patronatem *National Kidney Foundation* w Stanach Zjednoczonych. Rezultatem prac tej grupy było opracowanie wytycznych określanych jako *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*, opublikowanych w ostatecznej wersji w Suplemencie numer 1 do *American Journal of Kidney Disease* [1]. Wytyczne te są nie tylko wyrazem własnych opinii autorytetów w dziedzinie nefrologii; oparto je na 667 publikacjach, które ukazały się na całym świecie do momentu powstania wytycznych.

Przewlekłe choroby nerek prowadzą do 2 bardzo istotnych z punktu widzenia klinicznego na-

**Celem niniejszego opracowania jest przede wszystkim przedstawienie nowego podejścia do podziału chorób nerek. Istotą tego podziału jest przede wszystkim wydzielenie poszczególnych okresów — stadiów choroby w obrębie chorób nerek. Inicjatorem opracowania takiego podziału była grupa robocza działająca pod patronatem National Kidney Foundation w Stanach Zjednoczonych. Wynikiem tych prac są wytyczne K/DOQI opublikowane w suplemencie numer 1 do American Journal of Kidney Disease.**

**Z jednej strony przewlekłe choroby nerek prowadzą do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek i w związku z tym — do konieczności leczenia nerkozastępczego. Z drugiej zaś strony, choroby te stanowią niezależny czynnik ryzyka zwiększonej chorobowości i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Dlatego wczesne wykrywanie nie tylko samych chorób nerek, ale również czynników ryzyka ich rozwoju jest postępowaniem mającym na celu zarówno zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu tych schorzeń, jak i zapo-**

stępstw. Z jednej strony, co jest oczywiste, są one podłożem rozwoju przewlekłej niewydolności nerek i związanej z tym konieczności leczenia nerkozastępczego. Z drugiej zaś strony, choroby te stanowią niezależny czynnik ryzyka zwiększonej chorobowości i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [2]. Ponadto, wśród pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych jest 3-krotnie wyższa niż w wyniku bezpośrednich następstw samej choroby podstawowej [3]. Równocześnie wykazano, że liczba powikłań sercowo-naczyniowych łącznie ze zgonami w ich przebiegu zwiększa się logarytmicznie wraz z obniżeniem filtracji kłębuszkowej [4]. Dlatego też wczesne wykrywanie nie tylko samych chorób nerek, ale również czynników ryzyka ich powstania jest postępowaniem mającym na celu nie tylko zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu tych chorób, lecz także zapobieganie przewlekłej niewydolności nerek.

Uwzględniając przedstawione ryzyko, jakie niesie ze sobą przewlekła choroba nerek, jak również konieczność jej zapobiegania i wczesnego wykrywania, stworzono pod-

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jacek Manitius  
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych  
*Collegium Medicum*, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl

stawy do rozwiązania tego problemu. Autorzy wspomnianych wytycznych wyszli z założenia, że podzielenie chorych z przewlekłymi chorobami nerek na grupy z poszczególnymi stadiami choroby umożliwi nie tylko właściwą i szeroko rozumianą opiekę nad tymi osobami, ale będzie również istotnym elementem ich leczenia w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.

Wprowadzenie jednolitych kryteriów pozwalających ocenić stopień zaawansowania choroby nerek tworzy wspólną płaszczyznę porozumiewania między lekarzami opiekującymi się tym samym pacjentem. Dodatkową korzyścią wynikającą z wprowadzenia wspomnianych kryteriów jest możliwość prowadzenia porównywalnych badań epidemiologicznych. Propozycyjny system oceny stopnia uszkodzenia nerek może spełniać podobną rolę w nefrologii, jak w innych dziedzinach medycyny spełnia na przykład stosowanie skali według *New York Heart Association* (NYHA).

U większości osób z przewlekłymi chorobami w ich naturalnym przebiegu dochodzi do stopniowego zmniejszenia filtracji kłębuszkowej [5]. Proces ten przebiega stopniowo, począwszy od okresu choroby, w którym filtracja pozostaje w granicach prawidłowych, do etapu choroby, w którym obserwuje się jej znaczne obniżenie.

Właśnie na podstawie wielkości filtracji kłębuszkowej oraz obecności cech uszkodzenia nerek podzielono te choroby na poszczególne stadia. Zagadnienie to zostanie przedstawione w możliwie największym uproszczeniu. Znacznie więcej danych na ten temat można znaleźć w innych opracowaniach [6].

W związku z powyższym, definicja przewlekłych chorób nerek zgodnie z omawianymi wytycznymi brzmi następująco:

A) odchylenia od normy w zakresie czynności i/lub budowy nerek utrzymujące się ponad 3 miesiące; z prawidłową lub upośledzoną filtracją kłębuszkową rozpoznawane w oparciu o:

**bieganie przewlekłej niewydolności nerek. Wprowadzenie jednolitych kryteriów pozwalających ocenić stopień zaawansowania choroby nerek tworzy wspólną płaszczyznę porozumiewania między lekarzami różnych specjalności opiekującymi się tym samym chorym. Dodatkową korzyścią wynikającą z wprowadzenia wspomnianych kryteriów jest możliwość prowadzenia porównywalnych badań epidemiologicznych. Podstawą nowego podziału chorób nerek jest wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) oraz obecność lub brak cech uszkodzenia nerek.**

**W niniejszym opracowaniu przedstawiono także 3 najczęściej stosowane w praktyce klinicznej sposoby obliczania wielkości filtracji kłębuszkowej oraz ograniczenia i najczęstsze błędy powstające w trakcie obliczania GFR z wykorzystaniem każdego z nich.**

**Słowa kluczowe: filtracja kłębuszkowa, przewlekła choroba nerek**

- bezpośrednią obecność zmian morfologicznych w narządzie;
- obecność odchylenia od normy we krwi i/lub moczu, jak również w badaniach obrazowych.

B) obniżenie filtracji kłębuszkowej  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  utrzymujące się dłużej niż 3 miesiące, z lub bez innych odchylenia od normy wymienionych w punkcie A [7]. Pierwszym zagadnieniem, na które należy zwrócić uwagę, jest to, że zgodnie z tą kwalifikacją wprowadza się podstawowe pojęcie, jakim jest „przewlekła choroba nerek”, a nie „przewlekła niewydolność nerek”. Zgodnie z tymi wytycznymi termin „przewlekła niewydolność nerek” odpowiada jednemu ze stadiów przewlekłej choroby nerek.

Ponadto, przy ustaleniu stadium przewlekłej choroby nerek u danego chorego bierze się pod uwagę zarówno wielkość filtracji

kłębuszkowej, jak i obecność innych wskaźników wskazujących na uszkodzenie narządu [7]. Zgodnie z przytoczoną wyżej definicją, przewlekłą chorobę nerek u danej osoby z prawidłową filtracją kłębuszkową można rozpoznać, jeżeli wyniki innych badań dodatkowych wskazują na uszkodzenie narządu. Jednak stwierdzenie samej obniżonej filtracji kłębuszkowej poniżej pewnej granicy (wg przytaczanych wytycznych za wartość graniczną przyjęto  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) jest podstawą do rozpoznania przewlekłej choroby nerek, niezależnie od tego, czy u danej osoby stwierdza się odchylenia w innych badaniach dodatkowych.

Dlatego też przy ustalaniu danego stadium przewlekłej choroby nerek bezwzględnie trzeba wziąć pod uwagę nie tylko wielkość filtracji kłębuszkowej, ale także obecność lub brak odchylenia od normy w pozostałych badaniach dodatkowych.

Przy omawianiu kryteriów pozwalających na ocenę stadium uszkodzenia nerek należy określić, co należy rozumieć pod pojęciem „uszkodzenia nerek” w świetle przytaczanych wytycznych. Uszkodzenie nerek może się wy-

rażać w odchyleniach od normy w zakresie samej budowy i czynności nerki, jak również zmian w składzie krwi, moczu oraz w osadzie moczu. Wymienionym odchyleniom od normy w początkowym, pierwszym stadium choroby nie musi towarzyszyć obniżenie filtracji kłębuszkowej, a nawet niekiedy obserwuje się jej wzrost.

Odchylenia od normy w zakresie budowy nerki zasadniczo stwierdza się, uwidaczniając te zmiany w wyniku biopsji nerki lub w badaniach obrazowych narządu [8]. Zakres zmian w badaniach obrazowych, które mogą być podstawą do rozpoznania uszkodzenia nerek, jest bardzo szeroki. Obejmuje on nie tylko występowanie nieprawidłowych zmian w obrębie samego narządu, ale dotyczy także ich wielkości, dysproporcji między poszczególnymi częściami nerek czy też ich asymetrii.

Na podstawie badań kontrastowych, należących do wspomnianej grupy badań obrazowych, można też niekiedy stwierdzić zaburzenia czynności nerek.

Innym bardzo istotnym, niestety wciąż mało docenianym, wskaźnikiem uszkodzenia nerek jest badanie moczu i jego osadu, wykonane w świeżo pobranej rannej próbce moczu. W badaniu tym w przebiegu przewlekłej choroby nerek można stwierdzić nie tylko zmiany o charakterze ilościowym, ale również jakościowym. Z tego względu badanie ogólne moczu łącznie z jego osadem stanowi niekiedy podstawę do rozpoznania przewlekłej choroby nerek. Ma to szczególne znaczenie diagnostyczne u osób, u których nie stwierdza się jeszcze zmniejszenia filtracji kłębuszkowej.

Oddzielnym zagadnieniem jest obecność nadciśnienia tętniczego u osób z przewlekłą chorobą nerek. W świetle cytowanych wytycznych nadciśnienie tętnicze nie jest wyrazem uszkodzenia nerek, mimo że stwierdza się je u większości pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek [9]. Stanowisko to jest podyktowane faktem, że związek między chorobami nerek a nadciśnieniem tętniczym jest na tyle złożony, że trudno jednoznacznie określić, czy jest ono przyczyną czy też następstwem chorób nerek [1].

W podziale przewlekłych chorób nerek wyróżnia się 5 ich stadiów. Podstawą podziału na ściśle zdefiniowane stadia przewlekłej niewydolności nerek jest wielkość filtracji kłębuszkowej; zgodnie z tym kryterium występują:

- stadium I GFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- stadium II GFR: 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- stadium III GFR: 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- stadium IV GFR: 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- stadium V GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; leczenie nerko-zastępcze (przewlekła niewydolność nerek).

Podział ten wymaga komentarza. Jak to wcześniej wielokrotnie podkreślano, podstawą rozpoznania przewlekłej choroby nerek jest występowanie objawów uszkodzenia nerek i/lub obniżenie wielkości filtracji kłębuszkowej. Z tego względu, aby u osób, u których GFR odpowiada stadium I i II, można było rozpoznać przewlekłą chorobę nerek, trzeba równocześnie stwierdzić wymieniane wcześniej cechy uszkodzenia nerek. Dlatego też stwierdzenie u danej osoby GFR w granicach 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz objawów wskazujących na uszkodzenie nerek upoważnia do rozpoznania przewlekłej choroby nerek. Natomiast stwierdzenie takich właśnie wartości filtracji kłębuszkowej bez innych cech uszkodzenia nerek określa się jako zmniejszoną filtracją kłębuszkową. Jest to zjawisko często obserwowane u osób w podeszłym wieku [7].

Jednak stwierdzenie filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, niezależnie od tego, czy równocześnie występują cechy uszkodzenia nerek czy też nie, jednoznacznie upoważnia do rozpoznania przewlekłej choroby nerek. Stanowisko takie wynika z faktu, że powyższe wartości filtracji kłębuszkowej odpowiadają uszkodzeniu ponad 50% czynnego miąższu nerek.

Jak już podkreślono, podstawą podziału przewlekłych chorób nerek na odpowiednie stadia jest wielkość filtracji kłębuszkowej. Dlatego też, aby dokonać kwalifikacji chorego, należy oznaczyć u niego wartość GFR. Poniżej przedstawiono sposoby obliczania tej wartości, które można zastosować w warunkach ambulatoryjnych.

Wielkość filtracji kłębuszkowej zmienia się między innymi w zależności od powierzchni ciała badanej osoby. Aby uzyskać porównywalne klinicznie dane o wielkości GFR, uzyskane wyniki odnosi się do powierzchni ciała i wyraża się w ml/min/1,72 m<sup>2</sup>. U mężczyzn prawidłowa wartość GFR wynosi 130 ± 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, zaś u kobiet — 115 ± 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [10].

Wielkość GFR zmienia się także w zależności od wieku pacjenta. Wraz z procesem starzenia się, zarówno w wyniku naturalnych zmian zachodzących w organizmie z wiekiem, jak i z powodu działania licznych czynników nefrotoksycznych (substancje chemiczne, leki), obserwuje się stopniowe obniżanie się wielkości filtracji kłębuszkowej. Przy czym stężenie kreatyniny w surowicy u osób w podeszłym wieku może być zbliżone do prawidłowych wartości mimo stwierdzanego zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Jest to spowodowane przede wszystkim obni-

żeniem masy mięśniowej, jakie obserwuje się wraz z procesem starzenia, jak również w wyniku niedożywienia spotykanego w tej populacji.

W codziennej praktyce lekarskiej, w celu obliczenia GFR, najczęściej wykorzystuje się 3 metody:

- klirens kreatyniny;
- wzór Cockrofta-Gaulta;
- wzór MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease Study*).

W warunkach fizjologicznych proporcja kreatyniny wydalanej przez komórki cewek wynosi około 10–40%, ale u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wraz ze zmniejszaniem się filtracji kłębuszkowej obserwuje się znaczne zwiększenie ilości kreatyniny wydalanej przez komórki cewek nerkowych [8, 11]. Z tych przyczyn klirens kreatyniny, wykorzystywany do obliczania wielkości GFR u osób z przewlekłą chorobą nerek, ma ograniczone zastosowanie. Uzyskane w ten sposób wyniki wskazują na większą wartość filtracji niż rzeczywista.

Zgodnie z wytycznymi obliczanie klirensu kreatyniny zaleca się jedynie dla próby oznaczenia GFR u pacjentów pozostających na diecie wegetariańskiej i u chorych ze znacznie zmniejszoną masą ciała (np. w przypadku amputacji kończyn, znacznego niedożywienia) [8].

Wzór Cockrofta-Gaulta:

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{waga}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny}} \times C$$

C — stała: dla mężczyzn — 1, dla kobiet — 0,85

Wzór pozwala na obliczenie wartości GFR z wykorzystaniem dostępnych w każdym gabinecie lekarskim parametrów, takich jak wiek pacjenta, jego masa ciała oraz aktualne stężenie kreatyniny [12]. Uzyskany wynik określa wielkość filtracji kłębuszkowej wyrażonej w ml/min (bez uwzględnienia powierzchni ciała badanej osoby). Jest to jeden z najbardziej powszechnych sposobów obliczania filtracji kłębuszkowej stosowany w warunkach ambulatoryjnych.

Wzór MDRD:

$$\text{GFR} = 170 \times (\text{stężenie kreat.})^{-0,999} \times (\text{wiek})^{-0,176} \times (\text{BUN})^{-0,17} \times (\text{alb})^{-0,318} \times C$$

C — stała: dla mężczyzn — 1, dla kobiet — 0,762, dla Amerykanów pochodzenia afrykańskiego — 1,18; BUN (*blood urea nitrogen*) — azot mocznika; alb — stężenie albumin

Wielkość filtracji kłębuszkowej wyliczanej według tego wzoru równolegle porównywano z klirensem oznaczanym za pomocą znacznika izotopowego  $^{125}\text{I}$  — izotalamitu (znacznika radioizotopowego), jako metody referencyjnej [13, 14]. Celem było stworzenie wzoru przydatnego do obliczania wielkości GFR, zawierającego informacje o wieku pacjenta, jego masie ciała, stopniu odżywienia, wiarygodniejszego dzięki tym danym od wzoru Cockrofta-Gaulta.

Wielkość GFR obliczona z wykorzystaniem wzoru MDRD [13] jest wyrażona w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Istnieją 4 modyfikacje tego wzoru — najprostsza z nich jest następująca:

$$\text{GFR} = 186,3 \times (\text{stężenie kreat.})^{-1,154} \times (\text{wiek})^{-0,203} \times C$$

C — stała: dla mężczyzn — 1, dla kobiet — 0,762, dla Amerykanów pochodzenia afrykańskiego — 1,21

Wykorzystano w nim jedynie wiek pacjenta oraz stężenie kreatyniny. Wzór MDRD oraz jego modyfikacje są zalecane w wymienianych wcześniej wytycznych jako najbardziej adekwatne sposoby obliczania GFR.

Wielkość filtracji kłębuszkowej wykazuje pewną zmienność zarówno w stosunku do wieku, jak i wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) badanej osoby.

W przypadku zestawienia wieku pacjenta z wielkością GFR największe wahania występują, gdy filtrację kłębuszkową oblicza się z wykorzystaniem wzoru Cockrofta-Gaulta — u osób młodych otrzymana wartość jest znacznie wyższa niż filtracja wyliczona według wzoru MDRD.

Podobnie, w wypadku porównania masy ciała oraz wartości BMI pacjenta zauważono, że największe wahania również wykazuje wartość GFR obliczana za pomocą wzoru Cockrofta-Gaulta, która jest znamienne zawyżona u chorych z nadwagą. Także w tych zestawieniach najmniejsze wahania wykazuje wartość GFR obliczana z wykorzystaniem wzoru MDRD [15].

## PIŚMIENNICTWO

1. Chronic kidney disease as a public health problem. Clinical Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 3. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (supl. 1) S37–S46.
2. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A New paradigm. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35 (supl. 1): S117–S131.
3. Shulman N.B., Ford C.E., Hall W.D. i wsp. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13: 180–193.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (13): 1296–1305.
5. Hunsicker L.G., Adler S., Caggiula A. i wsp. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 51: 1908–1919.
6. Czekalski S. Przewlekła niewydolność nerek (stadia progresji przewlekłej choroby nerek). W: Książek A., Rutkowski B. (red.). *Nefrologia*. Wyd. I. Czelej, Lublin 2004; 186–221.
7. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. Clinical Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 4. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (supl. 1): S46–S75.
8. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessments of kidney disease. Clinical Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 5. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (supl. 1): S76–S111.
9. Ruilope L.M., Salvetti A., Jamerson K. i wsp. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optima treatment (HOT) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 218–225.
10. Pawelski S., Maj S. Normy i diagnostyka chorób wewnętrznych. Wyd. I. PZWL, Warszawa 1993; 369.
11. Ganong W.F. Podstawy fizjologii lekarskiej. PZWL, Warszawa 1994: 841–875.
12. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephrol.* 1976; 16: 31–41.
13. 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.
14. Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease Formula for Estimating GFR with Special Emphasis on Calibration of the Serum Creatinine Assay. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 84–93.
15. Verhave J.C., De Jong P. for the PREVEND study group: Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1316–1322.