

**Роль современной
лабораторной
диагностики в раннем
выявлении
повреждения почек**

В.Ю. Сергеева, врач КЛД
отдела контроля качества INVITRO

Нижний
Новгород,
ноябрь 2018

Пандемия хронических неинфекционных заболеваний



Глобальная проблема современного общества, имеющая не только медицинское, но и огромное социально-экономическое значение :

- отмечаются у каждого второго жителя планеты;
- ежегодно уносят миллионы жизней;
- приводят к тяжелым осложнениям, связанным с потерей трудоспособности и необходимостью высокочатратного лечения.

Сахарный
диабет

Сердечно-
сосудистые
заболевания

Хронические
бронхо-
легочные
заболевания

Патология
почек и др.

Патология почек -

среди хронических неинфекционных болезней занимает важное место:

- значительная распространенность (как минимум, **у каждого десятого жителя Земли** имеются признаки повреждения почек или умеренное/выраженное снижение функции);
- резкое снижение качества жизни;
- высокая смертность;
- необходимость применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии – диализа и пересадки почки.

Высокотехнологичные методы интенсивной и заместительной терапии позволяют спасти жизнь, но далеко не всегда сохранить ее качество, трудоспособность и социальную активность.

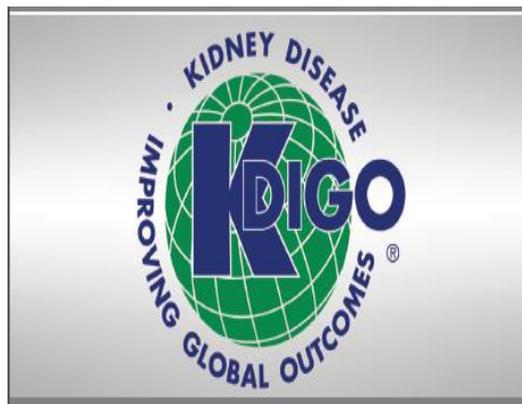
В России средний возраст больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет **47 лет, то есть в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения.**

Концепция ХБП

В медицине (в том числе отечественной) до последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрики различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, приводящего к тем или иным нарушениям их функции, но и универсальная терминология.



Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - большая группа экспертов при Национальном почечном фонде США (National Kidney Foundation - NKF), включающая специалистов в области нефрологии, эпидемиологии, клинической лабораторной диагностики, в 2002 г впервые предложила концепцию хронической болезни почек (ХБП), принятую в настоящее время во всем мире.



KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Хроническая болезнь почек (ХБП)

НАДНОЗОЛОГИЧЕСКОЕ понятие, объединяющее всех людей с наличием:

- **МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ** почек:

- повышенная альбуминурия/протеинурия и другие лабораторные показатели (изменения осадка мочи, биохимического состава крови, концентрации электролитов и др.);
- изменения в почках по данным УЗИ (необратимые структурные изменения) или морфологическом исследовании почечного биоптата.

И / ИЛИ

- **СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИИ** почек, оцениваемой по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня < 60 мл/мин/1,73 м²

Указанные признаки должны сохраняться при повторных исследованиях в течение НЕ МЕНЕЕ 3 МЕСЯЦЕВ.

Диагностика ХБП в зависимости от состояния функции почек и наличия маркеров повреждения

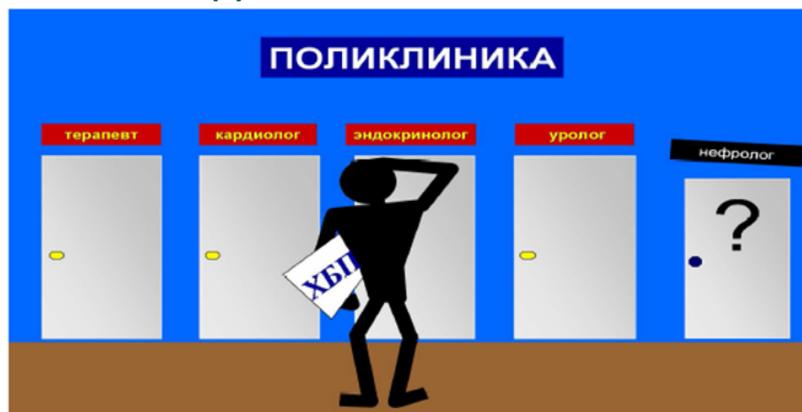
	Маркеры повреждения почек	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Есть	Нет
≥ 90	ХБП	Норма
60-89	ХБП	Группа риска
< 60	ХБП	ХБП

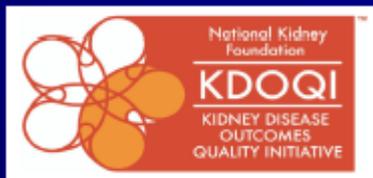
ХБП - универсальное понятие:

- охватывает все стадии заболеваний почек, включая начальные;
- в большей степени соответствует задачам профилактики и нефропротекции, чем старый термин «хроническая почечная недостаточность» (ХПН).

Разработка концепции ХБП:

- смещение акцентов с терминальной стадии, на ранние;
- преемственность ведения пациента среди врачей различных специальностей;
- единые подходы к исследованию функции почек и оценки тяжести ее нарушения.





Стадии хронической болезни почек (ХБП)



Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м2	Доп. риск ССО
1	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	Небольшой
2	Повреждение почек с начальным снижением СКФ	60-89	Умеренный
3	Умеренное снижение СКФ	30-59	
3А		45-59	Высокий
3Б		30-44	Оч.высокий
4	Выраженное снижение СКФ	15-29	Оч.высокий
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15 или начало ЗПТ	Оч.высокий

Методы оценки функции почек:

- клиренсовые методы (с использованием экзогенных веществ);
- расчетные методы, основанные на определении уровня эндогенных веществ (креатинин, цистатин С) в крови.

Клиренсовые методы - «золотой стандарт» измерения СКФ (введенные экзогенные гломерулярные тест-агенты выводятся из крови только путем клубочковой фильтрации, не подвергаясь обратному всасыванию или секреции в почечных канальцах).

НЕДОСТАТКИ:

- трудоемкость;
- высокая стоимость;
- неудобны для пациента (требуют в/в введения чужеродных экзогенных веществ);
- предполагают сбор суточной мочи и точное измерение общего объема;
- нередко происходят ошибки сбора \longrightarrow искажение результата расчета.

Оценка СКФ по **клиренсу эндогенных веществ** более доступна и удобна, но менее точна.

Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева) - ограничение применения, особенно для амбулаторных обследований из-за технических сложностей и вероятности ошибки при неправильном бесконтрольном сборе мочи.

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ,
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, СКРИНИНГ, ПОДХОДЫ К
ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Клиническая нефрология. 2012;4: 4-26

Рекомендация 2.3

Для оценки СКФ в широкой (амбулаторной) клинической практике следует применять значения этого показателя, полученные на основании расчетных формул (рСКФ), включающих пол, возраст пациента и концентрацию креатинина в сыворотке крови; клиренсовые методы при необходимости точного определения СКФ у конкретного пациента целесообразно использовать в условиях стационара.

Оценка функции почек по уровню креатинина сыворотки крови — широко распространена в повседневной практике



Не учитывает различные факторы, оказывающие влияние на кинетику креатинина:

величину мышечной массы: определяет скорость поступления креатинина в кровь и зависит от пола и возраста.

канальцевую секрецию креатинина:

- у здоровых людей не превышает 10% от общего количества выводимого с мочой креатинина;
- у больных с 3Б-5 стадиями ХБП может превышать 40%.

Некорректные результаты

Рекомендация 2.3.1

Недопустимо использование только концентрации креатинина в сыворотке крови с целью оценки функции почек; у больных ХБП каждое определение концентрации креатинина в сыворотке крови или указание на него в медицинской документации должно сопровождаться расчетом СКФ.

Уравнения СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

В 2009-2011 гг. группой американских экспертов был разработан наиболее универсальный и точный метод расчета СКФ, работающий на любой стадии ХБП и у представителей всех трех рас.

СКД-EPI метод оценки рСКФ - скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации, рекомендован в настоящее время, как наиболее пригодный в амбулаторной клинической практике (KDIGO, 2013, Национальные рекомендации: хроническая болезнь почек, 2012).

Преимущества метода СКД-EPI:

- огромная доказательная база;
- учитывает повышение канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП;
- в отличие от прежних формул (Кокрофта-Голта, MDRD), может с высокой точностью применяться на любой стадии ХБП, в том числе на ранней;
- одобрена как лучшая в Российских рекомендациях по диагностике и ведению ХБП Научного общества нефрологов России.

Нужный вариант выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента.

Метод неприемлем в следующих ситуациях:

- размеры тела и мышечная масса пациента резко отклоняются от средних величин (культуристы, пациенты с ампутацией конечностей);
- выраженные истощение и ожирение (ИМТ < 15 и > 40 кг/м²);
- беременность;
- заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии);
- параличи/парезы конечностей;
- вегетарианская диета;
- быстрое снижение функции почек (острый или быстропрогрессирующий нефритический синдром);
- лабораторные исследования с целью решения вопроса о дозировке нефротоксичных препаратов;
- принятие решения о начале заместительной почечной терапии;
- состояние после пересадки почки.



В этих случаях необходимо воспользоваться стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина (**пробой Реберга-Тареева**).

Уравнения СКД-EPI, 2009 г, модификация 2011 г

Раса	Пол	Креатинин крови, мг/дл	Формула
Чернокожие	Женский	≤ 0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Чернокожие	Женский	> 0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Чернокожие	Мужской	≤ 0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Чернокожие	Мужской	> 0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$
Азиаты	Женский	≤ 0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Азиаты	Женский	> 0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Азиаты	Мужской	≤ 0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Азиаты	Мужской	> 0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	≤ 0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	> 0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	≤ 0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	> 0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$
Белые и остальные	Женский	≤ 0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	> 0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,7)^{-1,210}$
Белые и остальные	Мужской	≤ 0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	> 0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Креатинин}/0,9)^{-1,210}$

Формулы СКД-ЕРІ разработаны для взрослых

Для оценки функции почек **у детей** используется **формула Шварца (Schwartz)**.

Формула Шварца (Schwartz) для детей

$$\text{СКФ} = \frac{\mathbf{k \times L}}{\mathbf{\text{Кр. сыв}}}$$

L- длина тела (см)

Кр. сыв – концентрация креатинина сыворотки крови

K – возрастной коэффициент

Значения k для формулы Шварца:

Возраст	К для креатинина в мг/дл	К для креатинина в мкмоль/л
< 1 года	0,33	29
≥ 1 года	0,45	40
2-12 лет	0,55	49
13-21 год	0,70	62
	Ж	49

Альтернатива креатинину - цистатин С



низкомолекулярный белок, цистеиновый ингибитор протеаз с молекулярной массой 13400 Да, который синтезируется всеми содержащими ядра клетками организма.

Преимущества определения цистатина С:

- продукция цистатина С в значительно меньшей степени зависит от мышечной массы, пола, возраста (начиная от 1 года), антропометрических данных (рост, вес)



(помогает более точно оценить нарушение функции почек при обследовании детей, а также взрослых с нестандартными размерами тела, сниженной мышечной массой, лиц преклонного возраста);

- цистатин С более чувствителен к ранним изменениям функции почек при остром почечном повреждении – уровень этого маркера повышается раньше, чем концентрация креатинина;
- канальцевой секреции этого белка, в отличие от креатинина, не отмечено.

Уровень цистатина С в сыворотке обратно пропорционален скорости клубочковой фильтрации в почках – при снижении функции почек отмечается накопление цистатина С в крови.

Формулы расчета скорости клубочковой фильтрации на основе концентрации цистатина С в сыворотке/плазме (СКД-ЕРІцистатин С, 2012):

Формула расчета для женщин и мужчин при концентрации цистатина С ≤ 0.8 мг/л:
расчетная СКФ цистатин С (мл/мин/1,73 м²) = 133 × (Цист./0.8)^{-0.499} × 0.996^{возраст} [× 0.932 – для женщин].

Формула расчета для женщин и мужчин при концентрации цистатина С > 0,8 мг/л:
расчетная СКФ цистатин С (мл/мин/1,73 м²) = 133 × (Цист./0.8)^{-1.328} × 0.996^{возраст} [× 0.932 – для женщин].

Для расчета скорости клубочковой фильтрации по концентрациям креатинина и цистатина С у детей применяются специальные формулы.

При **беременности** оценка СКФ по концентрации цистатина С не является достаточно точной. **Дисфункция щитовидной железы, терапия кортикостероидами** - факторы, способные влиять на продукцию цистатина С  **причина ошибочной оценки СКФ по этому маркеру.**

Тесты для оценки функции почек

№40 СКД EPI Клубочковая фильтрация, расчет по формуле СКД-EPI – креатинин (eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate, CKD-EPI creatinine equation)

№96 Проба Реберга (клиренс эндогенного креатинина, скорость клубочковой фильтрации, **Glomerular filtration rate, GFR**) - с автоматическим пересчетом по индивидуальным данным роста и веса на стандартную поверхность $1,73\text{м}^2$)

№1525 Цистатин С (Cystatin C)

№1526 Клубочковая фильтрация, расчет по формуле СКД-EPI цистатин С (2012) (eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate, CKD-EPI cystatin C (2012) equation)

Лабораторные маркеры повреждения почек

Рекомендация 2.4

У каждого больного с ХБП следует выполнять исследование уровня альбуминурии/протеинурии, поскольку этот показатель имеет важное значение для диагностики ХБП, оценки прогноза ее течения, риска сердечно-сосудистых осложнений, а также выбора тактики лечения.

При проведении скрининговых исследований среди условно здорового населения в качестве начального теста целесообразно использовать тест для оценки альбуминурии.



Увеличенное выделение альбумина с мочой – наиболее ранний маркер поражения почечных клубочков.

У больных с выраженной потерей белка (более 0,5 г/сут) целесообразно проводить тест на протеинурию, учитывающий помимо альбумина глобулиновую фракцию.

Рекомендация 2.4.1

Для оценки альбуминурии/протеинурии следует определять ее уровень в суточной моче или отношение альбумин/креатинин или общий белок/креатинин в разовой, предпочтительно утренней, порции мочи.

Градации альбуминурии

Persistent albuminuria categories Description and range		
A1	A2	A3
Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol

Для описания градаций мочевого экскреции альбумина предложено использовать определения:*

- ✓ **оптимальный» (<10 мг/г);**
- ✓ **«высоконормальный» (10-29 мг/г);**
- ✓ **«высокий» (30-299 мг/г);**
- ✓ **«очень высокий» (300-1999 мг/г);**
- ✓ **«нефротический» (>2000 мг/г).**

Проблема **градации альбуминурии/протеинурии** – предмет дискуссии, на последней Лондонской конференции KDIGO были оставлены текущие градации выраженности альбуминурии («стадии альбуминурии») – <30 мг альбумина/г креатинина, 30 -299 мг/г, >300 мг/г.

Использование терминов:

**«нормоальбуминурия»,
«макроальбуминурия»,
«микроальбуминурия»**

в настоящее время представляется нежелательным.

[Levey A.S. и соавт., 2010].

Протеинурия / альбуминурия

- Более корректно исследовать разовую пробу мочи, рассчитывая соотношение концентрации общего белка (альбумина) и креатинина.

Анализ концентрации альбумина в случайных разовых порциях мочи в течение дня дает приблизительный результат, поскольку на концентрацию белка в выделяемой моче может в определенной степени влиять питьевой режим. Повысить точность оценки степени протеинурии/альбуминурии по разовой случайной порции мочи позволяет поправка на уровень креатинина мочи (расчет соотношения альбумин/креатинин мочи), которая устраняет искажения результата, связанные с разведением или концентрированием мочи при различных питьевых режимах.

- Возможна функциональная повышенная альбуминурия / протеинурия (беременность, лихорадка, физические перегрузки). Необходимость повторных исследований!

Тесты для оценки уровня протеинурии/альбуминурии

Разовая порция мочи:

- №95110 Альбумин/креатинин-соотношение в разовой порции мочи (Отношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи) (Albumin-to-creatinine ratio, ACR, random urine)
- №97110, Белок, разовая порция мочи (с креатинином и расчетом нормализованного по креатинину показателя) (Protein, random urine, with creatinine and protein/creatinine ratio calculation)

Суточная моча:

- №95 Альбумин (в моче) (Albumin);
- №97 Общий белок (в моче) (Protein total)

Дополнительные тесты:

Оценка экскреции солей - оценка риска нефролитиаза, контроля приема вит. Д, нарушений баланса электролитов и пр.

Разовая порция мочи:

- №110113 Кальций-креатининовое соотношение в разовой порции мочи (Calcium-Creatinine Ratio, Random Urine)
- №1458110, Оксалаты, разовая порция мочи (с креатинином и расчетом нормализованного по креатинину показателя) (Oxalates, random urine, with creatinine and oxalate/creatinine ratio calculation)
- №115110, Фосфор, разовая порция мочи (с креатинином и расчетом нормализованного по креатинину показателя) (Phosphorus, random urine, with creatinine and phosphorus/creatinine ratio calculation)
- №1318110, Магний, разовая порция мочи (с креатинином и расчетом магний/креатинин отношения) (Magnesium, random urine, with creatinine and magnesium/creatinine ratio calculation)

Суточная моча:

- №113 Кальций (в моче) (Calcium)
- №115 Фосфор (в моче) (Phosphorus)
- №1458 Оксалаты мочи Oxalate, urine
- №1318, Магний, моча (суточная экскреция), (Magnesium, 24 h urine excretion)

Определение типа протеинурии

№1551 Электрофорез белков мочи, определение типа протеинурии (Protein Electrophoresis, Urine)

Раздел III. Скрининг и мониторинг хронической болезни почек

Рекомендация 3.1

Под скринингом ХБП следует понимать раннюю диагностику как самой ХБП, так и факторов риска (ФР) ее развития.

Рекомендация 3.2

Все взрослые пациенты с ХБП или наличием ее факторов риска должны находиться под постоянным медицинским наблюдением с определением рСКФ и уровня альбуминурии/ протеинурии не реже 1 раза в год.

Решение проблемы скрининга ХБП возможно только при тесном сотрудничестве разных специалистов: врачей общей практики, нефрологов, кардиологов, эндокринологов-диабетологов.

Факторы риска развития ХБП*

Факторы, повышающие восприимчивость почек к повреждению:

- Пожилой возраст;
- семейный анамнез по ХБП;
- снижение массы почечной паренхимы;
- низкий вес при рождении;
- расовые и этнические отличия.

Факторы инициации (вызывают непосредственное повреждение почек):

- диабет;
- высокое АД;
- аутоиммунные болезни;
- системные инфекции;
- инфекции мочевого тракта;
- мочевые камни;
- обструкция нижних МВП;
- лекарственная токсичность;
- наследственные болезни.

Факторы прогрессирования (способствуют прогрессированию повреждения почек, ускоряют темпы снижения почечной функции):

- высокий уровень протеинурии;
- высокое АД;
- плохой контроль уровня гликемии при СД;
- дислипидемия;
- курение.

*Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология, 2012

Тесты для оценки факторов риска развития ХБП:

• №ОБС66 Контроль диабета: скрининг

В данный профиль входят следующие анализы:

- ✓ Глюкоза (в крови)
- ✓ Гликированный гемоглобин

• №ОБС65 Контроль диабета: расширенный

В данный профиль входят следующие анализы:

- ✓ Креатинин (в крови)
- ✓ Глюкоза (в крови)
- ✓ Гликированный гемоглобин
- ✓ Триглицериды
- ✓ Холестерин общий (холестерин)
- ✓ Холестерин-ЛПВП (Холестерин липопротеинов высокой плотности)
- ✓ Холестерин-ЛПНП (Холестерин липопротеинов низкой плотности)
- ✓ Гомоцистеин
- ✓ Альбумин (в моче)
- ✓ Проба Реберга
- ✓ Глюкоза (в моче)

- **№ГТТ Глюкозотолерантный тест с определением глюкозы в венозной крови натощак и после нагрузки через 2 часа** (выявление скрытых нарушений углеводного обмена)

- **№МС Проблемы веса: метаболический синдром (скрининговое первичное выявление)**

• №ОБС54 Липидный профиль: скрининг

В данный профиль входят следующие анализы:

- ✓ Триглицериды
- ✓ Холестерин общий (холестерин)
- ✓ Холестерин-ЛПВП (Холестерин липопротеинов высокой плотности)
- ✓ Холестерин-ЛПНП (Холестерин липопротеинов низкой плотности)

- **№ОБС53 Липидный профиль: расширенный** (+ Холестерол - ЛПОНП, Липопротеин (а), Аполиipoprotein A1, Аполиipoprotein B)

Заключение

- ❖ На сегодняшний день существуют международные (KDIGO) и национальные рекомендации по диагностике ХБП.
- ❖ Недопустимо оценивать функцию почек только по уровню креатинина без расчета СКФ, рекомендован расчет СКФ по формуле СКД-EPI.
- ❖ Необходимо широкое исследование альбуминурии у больных с факторами риска ХБП и на начальной ее стадии. Для амбулаторных исследований предпочтительнее определение показателя альбумин/креатинин мочи в ее разовой порции.
Термин «микроальбуминурия» считается некорректным.
- ❖ Возможностью диагностики ХБП на ранней стадии обладают не нефрологи, а представители других специальностей (эндокринологи, кардиологи, терапевты и врачи общей практики), к которым, в первую очередь, обращаются и под наблюдением которых находятся пациенты, входящие в группу риска развития хронической болезни почек.

Спасибо за внимание!

www.invitro.ru

8 (800) 200-363-0