

Особенности методов оценки скорости клубочковой фильтрации

И. А. Волкова, к.м.н., доцент кафедры

М. И. Савина, д.б.н., проф. кафедры

Кафедра клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Features of methods of glomerular filtration rate estimation

I. A. Volkova, M. I. Savina

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является более ранним признаком выявления хронических заболеваний почек по сравнению с повышением концентрации мочевины и креатинина крови. Прямо измерить скорость клубочковой фильтрации невозможно. Определение СКФ проводится расчетом по концентрации креатинина крови или измерением клиренса по эндогенному креатинину. В работе показано влияние методов определения креатинина на результаты расчета скорости клубочковой фильтрации и условия для правильного выбора способа измерения скорости клубочковой фильтрации в разных клинических ситуациях, связанных с хроническими заболеваниями почек.

Ключевые слова: креатинин, скорость клубочковой фильтрации, клиренс, хронические заболевания почек.

Summary

A decrease in glomerular filtration rate (GFR) is an earlier sign of detection of chronic kidney diseases compared to an increase in urea and blood creatinine concentrations. It is impossible to measure the glomerular filtration rate directly. GFR is determined by calculating the concentration of blood creatinine or by measuring the clearance of endogenous creatinine. The work shows the influence of methods for the determination of creatinine on the results of the calculation of glomerular filtration rate and terms for the correct choice of method of measuring glomerular filtration rate in different clinical situations associated with chronic kidney disease.

Key words: creatinine, glomerular filtration rate, clearance, chronic kidney disease.

При установленных заболеваниях почек основными способами лабораторной оценки их состояния является серийное определение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови [2]. Концентрация креатинина крови преимущественно зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), то есть количества мл плазмы крови, которое профильтровалось через клубочки почек за 1 минуту, поэтому определение уровня креатинина является более информативным методом оценки фильтрационной способности почек по сравнению с мочевиной.

Латентно протекающие хронические заболевания почек (ХЗП) встречаются при первичном поражении почек и как осложнение других заболеваний, в частности, сахарного диабета и гипертонической болезни. Для выявления хронических заболеваний почек на ранних стадиях определение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови недостаточно информативно, так как их концентрации существенно повышаются при поражении патологическим процессом около половины нефронов [3], что связано с высокими компенсаторными возможностями почек. К более ранним маркерам выявления ХЗП относятся снижение СКФ и альбуминурия, которые могут проявляться по отдельности или одновременно [10].

Непосредственное измерение СКФ с помощью лабораторных тестов невозможно, но ее можно оценить путем использования косвенных методов. В настоящее время СКФ определяется расчетными и клиренсовыми методами. Расчет СКФ основан на концентрации в сыворотке крови

креатинина или цистатина С [4, 8]. Условия использования сывороточного цистатина С для оценки СКФ пока недостаточно разработаны [10], поэтому концентрация креатинина крови является основным показателем для расчета СКФ.

Клиренсовые методы основаны на измерении концентрации известного вещества в сыворотке или плазме крови и моче. Клиренс — это количество мл плазмы крови, которое очистилось от определяемого вещества за 1 минуту. Условиями выбора измеряемого аналита является наличие его фильтрации в клубочках почек при отсутствии реабсорбции и секреции в канальцах. С 30-х годов прошлого века в качестве доступного для исследования вещества используется эндогенный (образованный внутри организма) креатинин, концентрация которого определяется в крови и моче, а способ оценки назван пробой Реберга-Тареева или клиренсом по эндогенному креатинину.

Таким образом, используемые в рутинной практике методы базируются на определении концентрации креатинина.

Методы определения концентрации креатинина: возможности и ограничения

Основным рутинным методом измерения концентрации креатинина остается реакция со щелочным пикратом — смесью растворов пикриновой кислоты и едкого натра — NaOH (реакция Яффе). Все больше в лабораторную практику чаще сетевых и независимых лабораторий входят различные варианты ферментативных тестов. Дефинитив-

Таблица 1
Ориентировочные референтные значения концентрации
креатинина, измеренного разными методами

Метод определения	Ориентировочные референтные значения для возрастной группы 18–60 лет	
Креатинин по Яффе Кинетический метод	М	62–115 мкмоль/л
	Ж	53–97 мкмоль/л
Креатинин Ферментативный метод	М	55–96 мкмоль/л
	Ж	40–66 мкмоль/л

ные (окончательные, наиболее точные) методы, такие как масс-спектрометрия, проводятся в специализированных лабораториях в основном для определения концентрации креатинина в калибраторах, контрольном материале и др.

Креатинин определяют в сыворотке или плазме крови и моче. Результаты анализа сыворотки и плазмы крови считаются одинаковыми [7]. Креатинин сыворотки крови остается стабильным при хранении пробы в течение 24 часов при комнатной температуре и после повторного замораживания [5]. В связи с высоким содержанием креатинина в моче перед определением концентрации креатинина мочу разводят в 50–100 раз физиологическим раствором с последующим умножением результата на степень разведения.

Метод определения креатинина со щелочным пикратом

Метод Яффе является наиболее распространенным методом измерения концентрации креатинина, но его характеризует низкая аналитическая специфичность. На результаты определения креатинина влияют белки, глюкоза, ацетоуксусная кислота, соединения с двойными и тройными связями, а также некоторые лекарственные препараты. Определяемые совместно с креатином соединения приводят к неспецифическому и не поддающемуся учету завышению результатов, которое в среднем составляет 15–25 % [10]. В настоящее время для определения концентрации креатинина используют кинетический метод (двухточечная кинетика, он же метод фиксированного времени). Измерение концентрации креатинина кинетическим методом повышает специфичность метода [11], что приводит к получению более низких значений концентрации и лучше соответствует уровню креатинина пациента.

В связи с относительно низкой специфичностью реакции для получения сопоставимых результатов приготовление реагентов и методика анализа должны проводиться по стандартной операционной процедуре (СОП), принятой в лаборатории.

Определение концентрации креатинина ферментативными методами

Ферментативные методы определения концентрации креатинина отличаются высокой аналитической специфичностью и чувствительностью. На результаты определения практически не влияют посторонние вещества, поэтому ферментативные методы отражают реальную

концентрацию креатинина пациента. Уровень креатинина, измеренный ферментативным методом, будет ниже по сравнению с кинетическим определением по Яффе.

Надежность результатов измерения независимо от используемого метода зависит от качества калибратора. Для получения адекватных результатов калибратор должен быть аттестован дефинитивными методами, например масс-спектрометрией. В этом случае результаты анализов пациента будут в большей степени соответствовать истинной концентрации креатинина. Правильность измерения концентрации креатинина должна быть подтверждена результатами внешней оценки качества (ВОК).

Креатинин сыворотки крови

Уровень креатинина в сыворотке крови определяется мышечной массой, полом, возрастом, иногда расой пациента. Референтные значения содержания креатинина устанавливаются, как правило, в соответствии с рекомендациями поставщиков реагентов в соответствии с методом исследования, полом и возрастом пациента (табл. 1). Референтные значения могут отличаться в разных лабораториях даже при одинаковых методах измерения показателя, поэтому при оценке результата надо ориентироваться на референтные пределы, указанные в бланке анализа.

При использовании реагентов другого производителя референтные значения для креатинина могут меняться, но направление изменений сохраняется: у женщин значения меньше, чем у мужчин, что связано с более низкой мышечной массой.

Концентрации креатинина, определенные разными методами или в разных лабораториях, могут существенно отличаться. Допустимая межлабораторная вариация при использовании одного и того же метода составляет около 12 % [10]. В бланке анализа пациента следует указывать метод исследования креатинина, что пока не является обязательным, но влияет на оценку расчета СКФ. Для получения достоверных результатов и динамического наблюдения, необходимого для выявления ХЗП, исследования рекомендуется проводить одним и тем же методом предпочтительно в одной и той же лаборатории. При проведении исследований разными методами или в разных лабораториях могут быть получены результаты, не поддающиеся клинической интерпретации.

Концентрация креатинина в системе СИ измеряется в мкмоль/л. При измерении в мг/дл фактор пересчета составляет 88,4: $\text{мкмоль/л} = \text{мг/дл} \times 88,4$. При первичном обследовании пациентов с вероятностью ХЗП в перечень анализов надо включать определение концентрации креатинина крови.

Оценка изменения содержания креатинина по критической разнице RCV%.

При снижении СКФ наблюдается постепенное повышение уровня креатинина крови. В связи с индивидуальностью нормы, то есть гомеостатическими показателями каждого здорового человека, диагностически значимый рост уровня креатинина может находиться внутри зоны референтных интервалов [3], а значения концентрации креатинина, которые некоторые авторы рассматривают

Таблица 2
Оценка изменения содержания креатинина путем критической разницы у двух пациентов
при первичном и повторном плановых обследованиях

Параметр	1-й пациент	2-й пациент
Креатинин 1-е определение, мкмоль/л	70	70
Креатинин 2-е определение, мкмоль/л	78	85
ИКП%	$(78-70) / 70 \times 100 = 11,4\%$	$(85-70) / 70 \times 100 = 21\%$
Заключение	ИКП% < RCV% (11,4 < 15,0) Изменение незначимо	ИКП% > RCV% (21 > 15) Изменение значимо

Примечание: ИКП% — изменение концентрации креатинина пациента, %.

как пограничные для расчета СКФ [10], не могут однозначно использоваться для всех пациентов. Оценка повышения концентрации креатинина при повторных исследованиях по отношению к исходной концентрации креатинина позволяет делать предварительные выводы о возможном снижении СКФ. Оценка проводится сравнением разницы изменения концентрации креатинина пациента в процентах с критической разницей RCV% (reference change value), которая является современным объективным критерием.

$RCV\% \text{ для креатинина} = 2,77 \text{ CVi}\% = 2,77 \times 5,3\% = 14,6\% (\approx 15\%),$

где CVi — коэффициент индивидуальной вариации, который для креатинина составляет 5,3%. CVi для различных анализов опубликованы на сайте Вестгарда, который обновляется каждые два года [12].

Расчет изменения концентрации креатинина пациента (ИКП%) проводится по отношению к первому измерению. Изменение диагностически значимо, если ИКП% больше RCV% (для креатинина более 15%).

Пример расчета и оценки по RCV% представлен в табл. 2.

У первого пациента изменение незначимо. Расчет СКФ можно не проводить.

Оценка способом сравнения с критической разницей подходит для любого метода измерения креатинина, проведенного в одинаковых условиях.

Сравнение ИКП% с RCV% пока не является частью стандартного обследования пациента, однако превышение изменения концентрации креатинина пациента в процентах (ИКП%) значения RCV% могут служить объективным основанием для последующего расчета СКФ по креатинину крови.

При ИКП% меньше RCV% расчет СКФ проводить нецелесообразно.

Расчет СКФ по креатинину крови

Формулы для расчета СКФ являются эмпирическими, поэтому содержат ряд не поддающихся учету неустраняемых погрешностей. В последние годы формулы совершенствовались и усложнялись, что повышает адекватность результатов, но требует использования специального калькулятора.

Формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) — первая разработанная формула для оценки СКФ у взрослых, которая позволяет рассчитать СКФ по креатинину плазмы или сыворотки крови с учетом возраста и массы пациента.

$СКФ = K [(140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса кг} / \text{креатинин плазмы}],$

где K — коэффициент, для мужчин равный 1,23, а для женщин — 1,05 в связи с более низкой мышечной массой, креатинин измеряется в мкмоль/л.

Недостатками формулы является необходимость приведения результатов к стандартной площади поверхности тела 1,73 м². Площадь поверхности тела пациента (Sm²) рассчитывается по номограмме или формулам.

Формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) расчета СКФ является более современной, учитывает пол, возраст, расу пациента. Расчет проводится на стандартную площадь поверхности тела 1,73 м².

$СКФ (\text{мл/мин.}) = 175 \times (P_{cr}/88,4)^{-1,154} \times (\text{годы})^{-0,203} \times (0,742, \text{ женщины}) \times (1,212),$

где P_{cr} — креатинин плазмы в мкмоль/л, фактор 1,212 для африканцев.

Уравнение используется при подозрении на ХЗП (СКФ ниже 60 мл/мин.).

Формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) — самая современная формула расчета СКФ, которая учитывает пол, возраст, расу. Расчет проводится на стандартную площадь поверхности тела 1,73 м².

$GFR = 141 \times \min \{S_{cr}/k, 1\}^\alpha \times \max \{S_{cr}/k, 1\}^{-1,209} \times 0,993^{\text{годы}} \times 1,018 [Ж] \times 1,159 [А],$

где S_{cr} — креатинин плазмы мкмоль/л; k — 61,9 для женщин (Ж) и 79,6 для мужчин, α — 0,329 для женщин и 0,411 для мужчин, А — африканцы.

Расчет лучше соотносится с референтными методами определения СКФ [1].

Калькуляторы для расчета можно найти на сайтах mdrd.com и kdep.nih.gov [1] и ввести в приложения современного мобильного телефона. Формулы предназначены для взрослых. Аналогичные формулы для детей — Шварцца и Коунахана [1].

Общим недостатком формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ.

Оценка расчетной СКФ

Референтные значения СКФ для мужчин составляют 90–150 мл/мин., а для женщин — 90–130 мл/мин. Регламентирующим значением ХЗП является СКФ 60 мл/мин., так как ее снижение до 60 мл/мин. наблюдается при повреждении около половины нефронов. СКФ менее

Таблица 3

Расчет СКФ по формуле Кокрофта-Голта на основании результатов определения креатинина разными методами

Пациентки	Расчет СКФ по креатинину (кинетический метод Яффе)		Расчет СКФ по креатинину (ферментативный метод)	
	Креатинин, мкмоль/л	СКФ, мл/мин.	Креатинин, мкмоль/л	СКФ, мл/мин.
Первая	67	86	59	97
Вторая	98	59	89	65

Примечание: площадь поверхности тела стандартная — 1,73 м².

60 мл/мин./1,73 м², то есть приведенная к стандартной поверхности тела, служит основанием для диагноза ХЗП у взрослых. СКФ рассчитывает врач с точностью определения до 1 мл/мин.

В настоящее время вариабельность результатов определения сывороточного креатинина затрагивает все уравнения для оценки СКФ, что приводит к получению менее точных результатов в диапазоне нормальной и слегка повышенной концентрации сывороточного креатинина (менее 133 мкмоль/л) [10]. При высоких концентрациях креатинина у пациентов с ХЗП расчетные методы более надежные и могут использоваться для определения дозы и срока введения лекарственных препаратов.

Все расчетные формулы основаны на измерении креатинина кинетическим методом по Яффе. При определении концентрации креатинина ферментативными методами результаты измерения будут более надежными, но и более низкими, что приводит к изменению расчетной СКФ, поэтому в бланке анализа важно указывать метод определения креатинина.

Многие рутинные автоматизированные методы определения сывороточного креатинина имеют предельно допустимую или выше допустимой погрешности измерения. Одним из способов уменьшения систематической погрешности и повышения правильности результатов исследования является использование калибраторов с определением концентрации креатинина дефинитивным методом с обязательной проверкой результатов по внешней оценке качества.

Источники вариабельности расчетной СКФ включают базовую биологическую вариацию, биологическую вариацию значений сывороточного креатинина, ошибки измерения сывороточного креатинина и ошибки, связанные с оценочным уравнением. СКФ может варьировать в зависимости от питания, физической активности, позы, изменений давления крови и других причин [1, 10]. При беременности, ожирении и дефиците массы тела (ИМТ более 40 и менее 15 кг/м²), вегетарианстве, миодистрофии, пара- и квадриплегии, ампутации конечностей, трансплантации почки в качестве меры СКФ предпочтительны клиренсовые методы [1].

При получении результатов, измеренных разными методами, может возникнуть клиническая ситуация, при которой оценка СКФ будет неоднозначной или не позволяющей делать клинические выводы (табл. 3).

Референтные значения СКФ для женщин: 90–130 мл/мин. У первой пациентки СКФ, рассчитанная на основании более высокого уровня креатинина, определенного

по методу Яффе, ниже СКФ, рассчитанной на основании более низкого содержания креатинина, измеренного кинетическим методом, и ниже референтного предела. Несмотря на то что оба показателя различаются между собой, с клинической точки зрения они не указывают на наличие ХЗП, ибо больше критического значения 60 мл/мин.

У второй пациентки СКФ, рассчитанная по уровню креатинина крови, измеренного методом Яффе, также ниже СКФ, измеренной ферментативным методом. Оба результата СКФ меньше нижнего референтного предела и различаются между собой. СКФ, основанная на определении креатинина методом Яффе, ниже критического значения 60 мл/мин., что указывает на возможность ХЗП. СКФ, основанная на определении креатинина кинетическим методом, выше критического значения 60 мл/мин., поэтому не может использоваться в качестве критерия для диагностики ХЗП. С учетом возможных объективных погрешностей измерения интерпретация результатов второй пациентки нуждается в уточнении путем определения клиренса по эндогенному креатинину, который проводится в лаборатории.

Определение клиренса по эндогенному креатинину

Клиренс (C) или коэффициент очищения — это количество миллилитров плазмы крови, которое очистилось от определяемого вещества за минуту.

Если вещество не реабсорбируется и не секретируется в канальцах, а только фильтруется, клиренс является мерой скорости клубочковой фильтрации. При наличии реабсорбции в канальцах клиренс будет меньше СКФ, а при наличии секреции — больше СКФ.

Клиренс по эндогенному креатинину основан на измерении уровня креатинина в сыворотке или плазме крови и моче. В почках креатинин фильтруется, не реабсорбируется и при нормальной концентрации практически не секретируется. Секреция растет при высокой концентрации креатинина крови и степени секреции и контролю не поддается.

Референтные пределы составляют 90–130 мл/мин.

Определение клиренса проводится для потенциальных доноров почки для выявления ХЗП и оценки функции каждой почки отдельно, которая может использоваться в специализированных стационарах. Определение проводится по креатинину крови и мочи из каждой почки отдельно и сравнивается с половиной референтных значений.

Клиренс рассчитывается на стандартную поверхность тела 1,73 м². Площадь поверхности тела (Sm²) можно определить по номограмме, зная рост и массу пациента. Точ-

ка пересечения отрезка на номограмме, соединяющего показатели роста в см и массы в кг со средней шкалой, показывает площадь поверхности тела пациента.

Площадь поверхности тела можно рассчитать по эмпирическим формулам. Расчет клиренса с учетом площади поверхности тела снимает ограничения по полу и возрасту.

Для расчета клиренса необходимо определить концентрацию креатинина крови и мочи, знать объем мочи в миллилитрах и время сбора мочи в минутах. Стандартное время сбора мочи — 24 часа. Допускается сбор мочи за 10–12 часов. Сбор мочи за 2 часа не информативен, так как объем мочи, собранной за 2 часа, зависит от питьевого и пищевого рациона и может значительно варьировать.

Формула расчета клиренса по эндогенному креатинину:

$$C = [U/P] \times V \text{ (мл/мин.)} \times [1,73 \text{ м}^2 / S \text{ м}^2],$$

где C — клиренс, U — концентрация креатинина в моче, P — концентрация креатинина в плазме или сыворотке крови, V — минутный диурез (объем мочи [мл] / время сбора мочи [мин.]), $1,73 \text{ м}^2$ — стандартная площадь поверхности тела, $S \text{ м}^2$ — площадь поверхности тела пациента. При расчете единицы измерения креатинина крови и мочи должны быть одинаковые. Округление — до 1 мл (табл. 4).

Расчет клиренса креатинина имеет свои преимущества и недостатки (табл. 5).

Заключение

Снижение СКФ является одним из наиболее ранних признаков ХЗП. При снижении СКФ наблюдается повышение концентрации креатинина, часто не выходящее за референтные пределы. Достоверное повышение концентрации креатинина может быть определено по сравнению с критической разницей RCV%, которая для креатинина составляет 15 % и является основанием для расчета СКФ или определении клиренса по эндогенному креатинину.

Современные формулы расчета СКФ основаны на определении креатинина крови кинетическим методом по Яффе. Использование ферментативных методов показывает более низкие значения креатинина, которые изменяют значения СКФ и вызывают дополнительные трудности в интерпретации результатов. Расчетные методы СКФ наиболее эффективны при высоких значениях креатинина крови и при определении дозы и сроков введения ряда лекарственных препаратов.

Таблица 4
Пример расчета клиренса по эндогенному креатинину

Параметр	Значение
Креатинин крови	100 мкмоль/л
Креатинин мочи	6000 мкмоль/л
Диурез	900 мл
Время сбора мочи	10 ч (600 мин.)
Рост	170 см
Масса	100 кг
Поверхность тела (по номограмме)	$1,92 \text{ м}^2$
Расчет: $V = 900 \text{ (мл)} / 600 \text{ (мин.)} = 1,5 \text{ (мл/мин.)}$ $C = (6000 / 100) \times 1,5 \times (1,73 / 1,92) = 81 \text{ (мл/мин.)}$ Референтные значения: 90–130 мл/мин. Оценка результата: клиренс снижен	

При получении неоднозначных результатов, которые могут наблюдаться при нормальных или слегка повышенных концентрациях креатинина, рекомендуется определение клиренса по эндогенному креатинину.

Результаты клиренса по эндогенному креатинину не зависят от метода исследования при условии измерения концентрации креатинина крови и мочи одним и тем же методом и рекомендуются для пациентов с нормальным уровнем креатинина крови, получении неопределенных результатов расчетной СКФ, при нестандартной доле мышечной массы в организме пациента.

Список литературы

1. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8, 2017.
2. Зильва Дж. Ф., Пэннел П. Р. Клиническая химия в диагностике и лечении, М, Медицина, 1988.
3. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия. М., Бином, 1999.
4. Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. Adv Clin Chem 2000; 35: 63–99.
5. DiMugno EP, Corle D, O'Brien JF e.c. Effect of long-term freezer storage, thawing, and refreezing on selected constituents of serum. Mayo Clin Proc. 1989; 64: 1226–34.
6. Kubasik NP, Lisuzzo CW, Same DG e.c. Multilayered film analysis: evaluation of ammonia and creatinine slides. Clin Biochem 1984; 17: 15–8.
7. Laterza O, Price C, Scott M. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002; 48: 699–707.
8. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 1990; 38: 167–84.
9. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J. e.c. Рекомендации по улучшению процедуры измерения сывороточного креатинина: отчет лабораторной рабочей группы Национальной образовательной программы по заболеваниям почки, Clinical Chemistry 52: 1, 5–18 (2006).
10. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. Ann Clin Biochem 1986; 23: 1–25.
11. westgard.com/biodatabase1.htm.

Таблица 5
Основные преимущества и недостатки клиренса по эндогенному креатинину

Преимущества	Недостатки
Возможность персонального подхода к пациенту (определение креатинина в крови и моче)	Более трудоемкий метод для пациента и лаборатории
Независимость от метода исследования (одинаковые методы определения в крови и моче) Результаты зависят от правильности сбора и измерения объема мочи	
Высокая информативность результата при уровне креатинина не выше 130 мкмоль/л	При высоком уровне креатинина результаты завышены из-за неконтролируемого повышения секреции

Для цитирования. Волкова И. А., Савина М. И. Особенности методов оценки скорости клубочковой фильтрации // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». — 2019 — Т. 3. — 22(397). — С. 43–47.