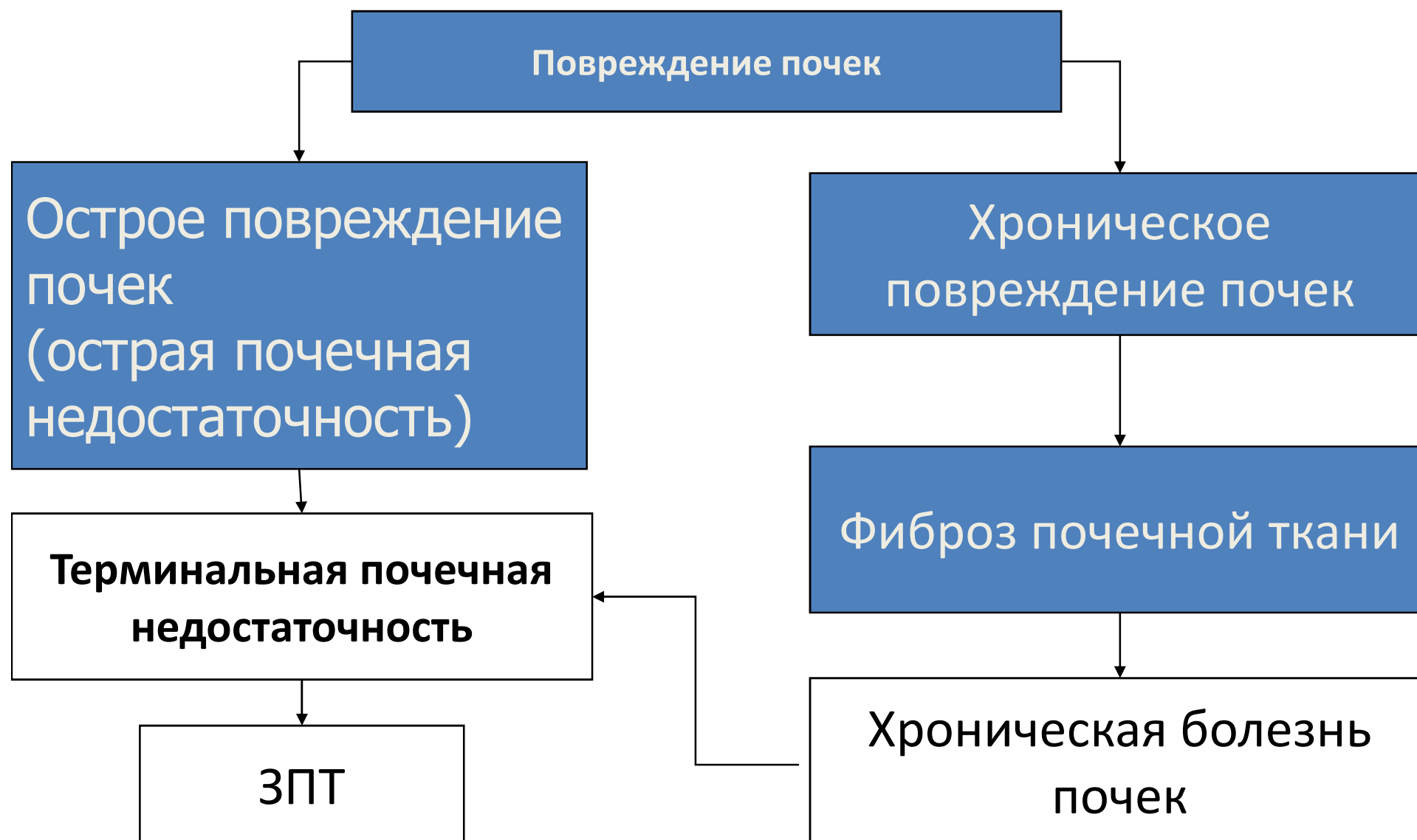


СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
НИИ нефрологии

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ
ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ и
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Галкина Ольга Владимировна.

Современные представления о повреждении почек



ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Эндокринология

Кардиология

Ревматология

Нефрология

Урология

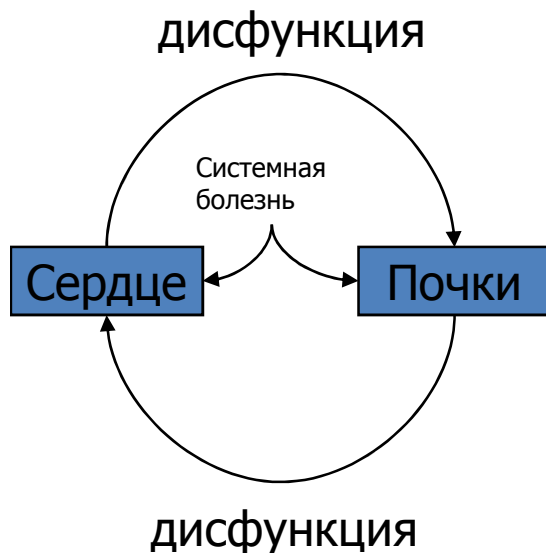
Острое почечное повреждение (ОПП)

Хроническая болезнь почек (ХБП)

Акушерство и гинекология

ХИРУРГИЯ

Кардио-ренальный синдром



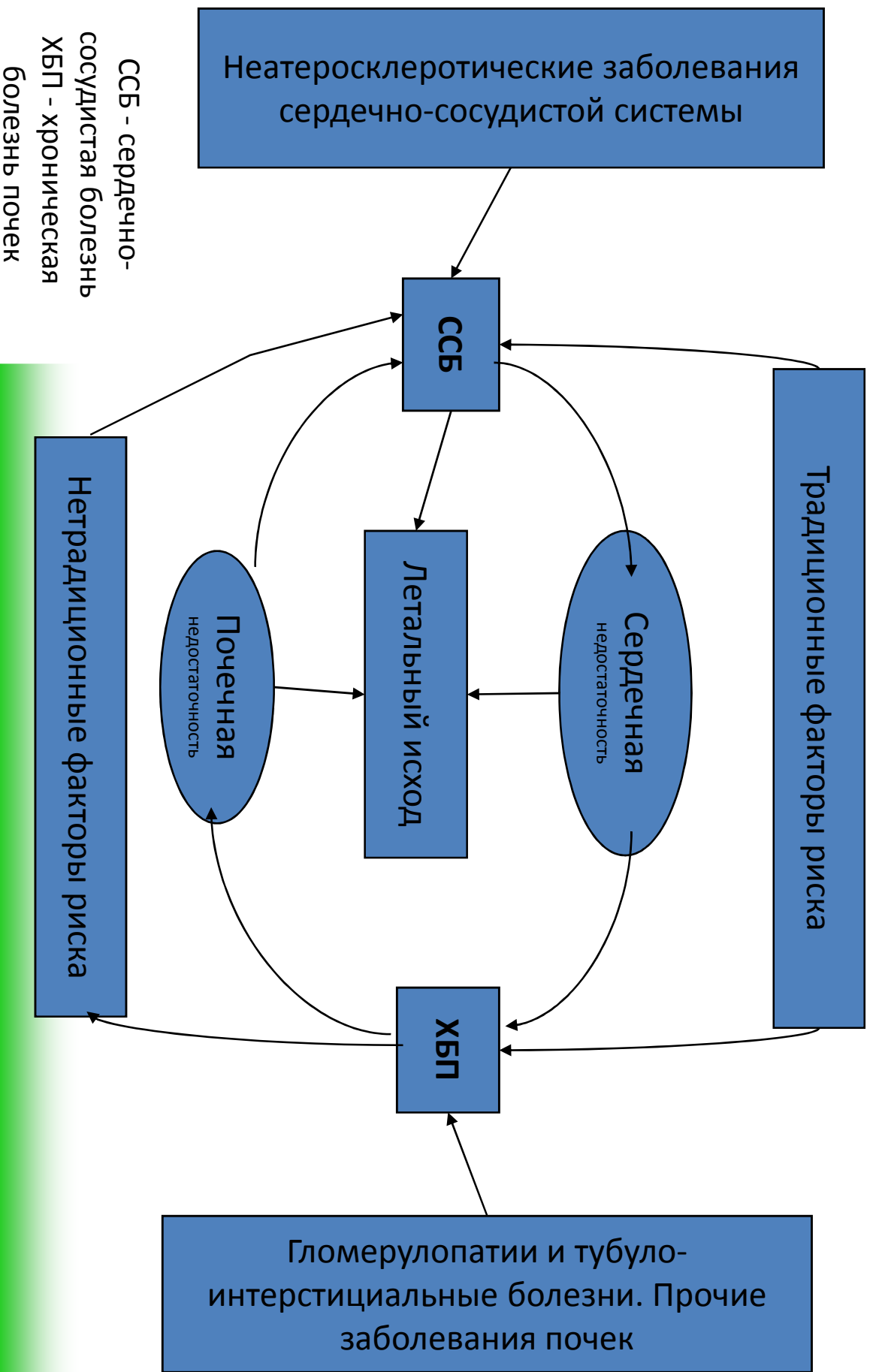
Cardio-renal Syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative

Claudio Ronco, Peter McCullough, Stefan D. Anker, Inder Anand, Madia Aspromonte, Sean M. Bagshaw, Rinaldo Bellomo, Tomas Berl, Ilona Bobek, Dinna N. Cruz, Luciano Daliento, Andrew Davenport, Mikko Haapio, Hans Hillege, Andrew A. House, Mevin Katz, Alan Maisel, Sunil Mankad, Pierluigi Zanco, Allexandre Mebazaa, Alberto Pallazzuoli, Federico Roncos, Andrew Shaw, Geoff Sheinfeld, Sachin Soni, Giorgio Vescovo, Mereo Zamperetti, and Piotr Ponikowski for the Acute Dialysis Quality Initiative (AQDI) consensus group

Классификация кардио-рального синдрома

Название	Тип	Описание
Острый кардио-ренальный синдром	Тип 1	Острое ухудшение функции сердца, ведущее к повреждению почек и/или их дисфункции
Хронический кардио-ренальный синдром	Тип 2	Хроническое нарушение функции сердца, ведущее к повреждению почек и/или их дисфункции
Острый рено-кардиальный синдром	Тип 3	Острое ухудшение функции почек, ведущее к повреждению сердца и/или к его дисфункции
Хронический рено-кардиальный синдром	Тип 4	ХБП, ведущая к повреждению сердца, ССБ и/или к сердечной дисфункции
Вторичный кардио-ренальный синдром	Тип 5	Системное заболевание, ведущее к одновременному повреждению и/или дисфункции сердца и почек

Кардио-рениальный континуум





Критерии определения хронической болезни почек

1. Повреждение почек продолжительностью ≥ 3 мес, которое проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ

Повреждения почечной паренхимы диагностируются:

Патоморфологически

На основании изменений в анализах крови, мочи

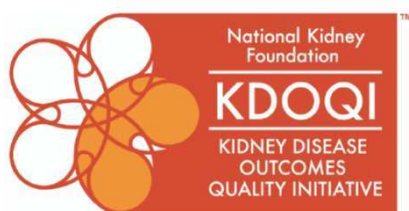
На основании данных инструментальных методов обследования (визуализации органа)

2. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1.73 м² в течение трех и более месяцев, при наличии или отсутствии других признаков повреждения почек

Хроническая болезнь почек – это «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза»

Факторы риска развития ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст	Диабет
Мужской пол	Артериальная гипертензия
Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)	Аутоиммунные болезни
Расовые и этнические особенности	Хроническое воспаление/системные инфекции
Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Инфекции и конкременты мочевых путей
	Обструкция нижних мочевых путей
	Лекарственная токсичность
	Высокое потребление белка
	Дислипотеидемия
	Табакокурение
	Ожирение/метаболический синдром
	Гипергомоцистеинемия
	Беременность



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

Классификация хронической болезни почек

Наличие факторов риска при СКФ ≥ 90 . Необходимо наблюдение и мероприятия по снижению риска развития патологии почек.

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1.73 м ²)	Мероприятия
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Поражение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	Те же мероприятия. Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений. Малобелковая диета.
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15	Почечная заместительная терапия

Оценка базальных значений концентрации креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л, соответствующих СКФ 75 мл/мин/м²

Возраст, годы	мужчины	женщины
20 -24	115	88
25 – 29	106	88
30 – 39	106	80
40 -54	97	80
55 – 65	97	71
> 65	88	71

Российские национальные рекомендации по ХБП.

Обозн.	Характеристика	Уровень СКФ мл/мин/1.73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Классификация почечных маркеров

1. Биомаркеры почечной функции (Cr, CCr, Ur, цистатин-С, Urea, FE Mg²⁺, ангиотензиноген мочи).
2. Биомаркеры оксидативного стресса.
 - Продукты деградации поврежденной ДНК (8-ОН-dG в моче)
 - Продукты перекисного окисления липидов (8(A2a)-изопростан, 4-ОН-2-ноненал)
 - Конечные продукты гликирования (AGE): (пентозидин)
3. Маркеры структурного и клеточного повреждения
 - Экскреция альбумина с мочой
 - Маркеры повреждения подоцитов: (подоцитурия, нефрин, подоцин, подокаликсин)
 - Маркеры повреждения тубулоинтерстиция (NGAL, KIM-1, L-FABP)
 - Факторы экзосомальной транскрипции (АТФЗ – ОПП, WT-1 – ХБП)
4. Маркеры иммунного ответа
 - Иммуноглобулины (FE IgG, экскреция IgA, IgM с мочой)
 - Компоненты комплемента (C3d, C4d, Н)
 - Хемокины (MCP-1, IP-10, CXCL16, MIF)
 - Провоспалительные медиаторы (VCAM1, IL-18, TNFR-1)
5. Маркеры фиброза (TGF- β1, CTGF, Big-H3, Collagen type IV)

Оценка СКФ (мл/мин/1.73 м²) в клинической практике

Эндогенные маркёры

- Креатинин (креатинин + циметидин)
- Мочевина
- Цистатин-С
- Расчетные формулы

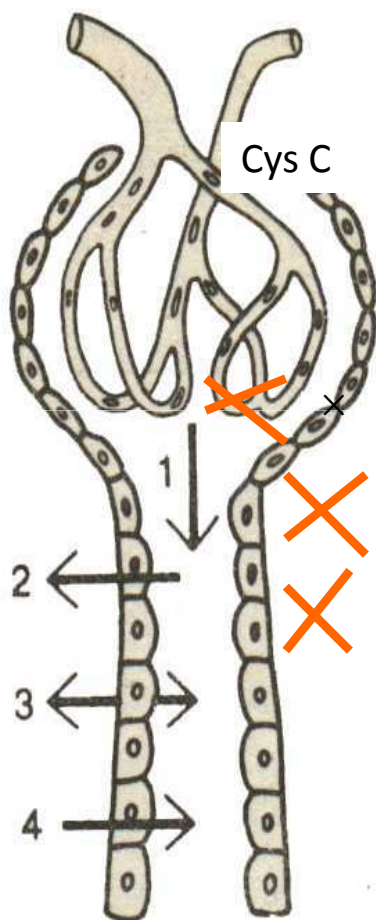
– по креатинину

- Кокккрофта-Голта
- MDRD
- СКД-ЕPI

Экзогенные маркёры

- Инулин
- Йоталамат
- Йогексол
- ^{99m}Tc-DTPA

Цистатин С



протеин, образующийся в ядерных клетках с постоянной скоростью

- свободно фильтруется в клубочках

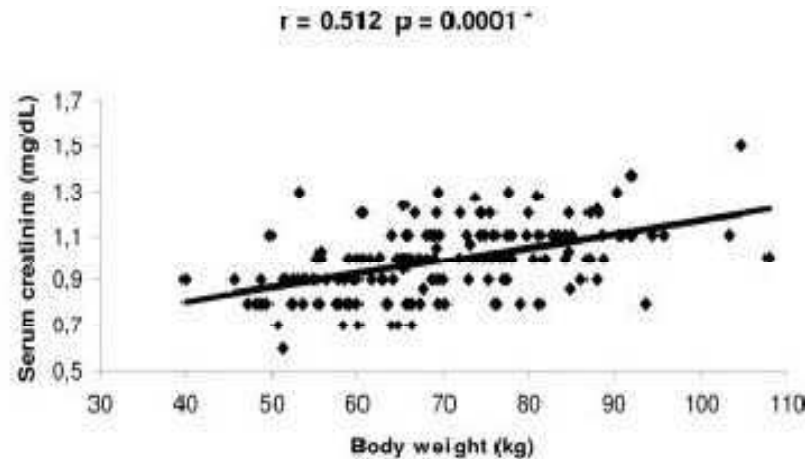
- полностью метаболизируется в канальцах

- продукция не зависит от массы тела, пола, наличия воспалительных процессов или опухолей

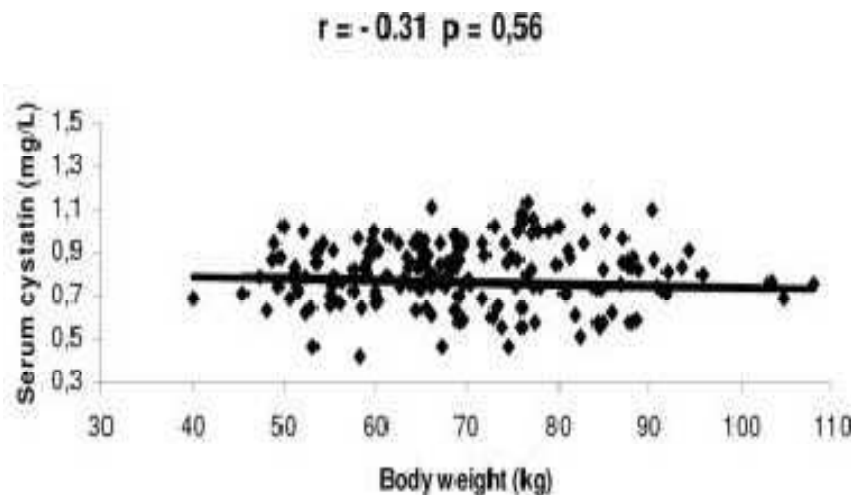
- концентрация Cys C в плазме линейно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем Scr

Rodrigo E et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients Kidney Int 2002; 61[Suppl 80]: S11-S17

Оценка СКФ у пациентов с низкой мышечной массой тела

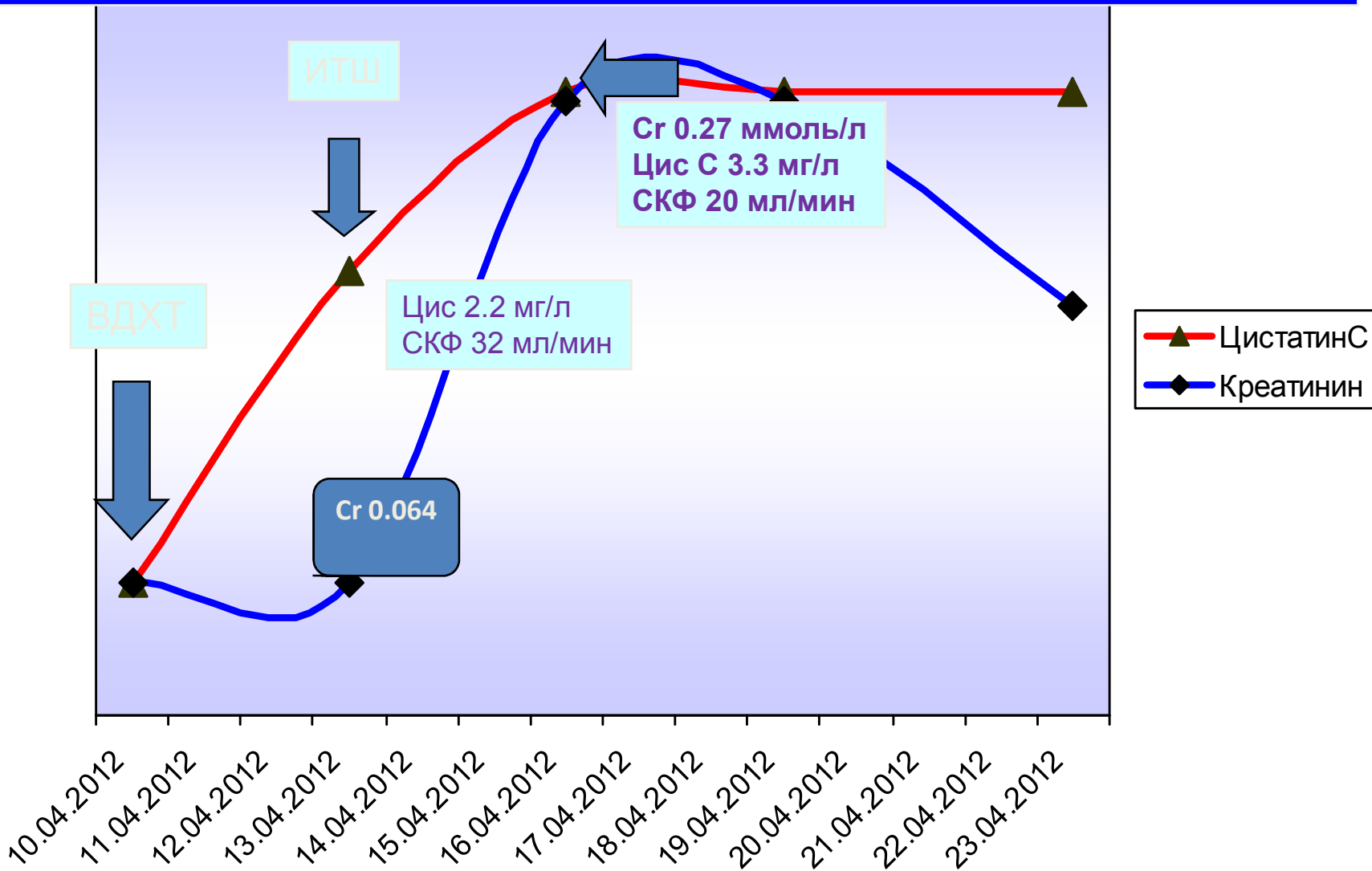


- Влияние мышечной массы на SCr, UrCr и eGFR



- Отсутствие достоверного влияния мышечной массы на SCysC

Динамика цистатина С и креатинина сыворотки у пациентки М., 55 лет с системным AL-амилоидозом, перенесшей ИТШ после ВДХТ



Маркёры повреждения почек, дающие основания для диагностики ХБП

- Микроальбуминурия (протеинурия)
- Снижение СКФ
- Изменения в осадке мочи
- Изменения почек при визуализирующих методах исследования (поликистоз, гидронефроз, уменьшение почек в размерах)
- Изменения в анализах крови и мочи, характерные для «тубулярных синдромов» (почечный тубулярный ацидоз, нефрогенный диабет, синдром Фанкони и т.д.)
- Патоморфологические изменения при нефробиопсии

Альбумин

- Интегративный маркер повреждения почек (нарушения целостности БМК клубочков и повреждения или дисфункции канальцевого аппарата)
- Маркер дисфункции эндотелия. Доказанный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности
- При сахарном диабете и гипертонической болезни тест на альбуминурию выявляет поражение почек на ранней стадии.
- Исследуют суточную мочу или в разовую пробу мочи - рассчитывают отношение концентрации альбумина и креатинина
- Возможна функциональная повышенная альбуминурия / протеинурия (беременность, лихорадка, физические перегрузки). Необходимость повторных исследований

Российские национальные рекомендации по ХБП.

Альбуминурия (мг в суточной моче или ее эквивалент – отношение альбумин мочи (мг)/ креатинин мочи (г))				
A0*	A1*	A2*	A3	A4
Оптимальная	Повышенная	Высокая	Очень высокая	нефротическая
<10	10-29	30-299	300-1999**	≥2000***

- *- общий белок в разовых порциях мочи, как правило, отсутствует
- **- соответствует суточной протеинурии ≥ 0.5 г
- ***- соответствует суточной протеинурии ≥ 3.5 г

Стадии альбуминурии

Стадии альбуминурии, описание и границы (мг/г)				
A1		A2		A3
Оптимальная и высококонормальная		Высокая		Очень высокая и нефротическая
<10	10-29	30-299		300-1999 ≥2000

- Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; <http://www.kidney-international.org>

- **Рекомендация 3.2**

- *Все лица с наличием хотя бы одного из факторов риска ХБП должны проходить регулярные обследования с определением рСКФ и уровня альбуминурии/протеинурии не реже 1 раза в год.*

Этапы становления

- 2002г. – эксперты Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) разработали определение острой почечной недостаточности (ОПН)
Создана система стратификации ее тяжести (RIFLE-критерии)
- 2004г. – предложено понятие «острое повреждение почек» – ОПП
- 2007г. – исследовательская группа Acute Kidney Injury Network (AKIN) разработаны критерии диагностики и оценки выраженности ОПП (AKIN – критерии)
- 2009г – модификация системы AKIN (А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, В.А.Добронравов, А.Г.Кучер)

Острое почечное повреждение

- Критерии AKIN (Acute Kidney Injury Network)
 - Развивается за короткое время (менее 48 ч)
 - Признаки снижения функции:
 - Повышение уровня креатинина сыворотки крови
 - Абсолютный прирост на ≥ 0.3 мг/дл или ≥ 26.4 мкмоль/л
 - Относительный прирост на $\geq 50\%$
 - Уменьшение диуреза: $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 часов и более
- Стадии (критерии RIFLE, предложенные ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative))
 - **Risk**: увеличение уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза ИЛИ диурез менее $< 0,5$ мл/кг/ч за 6 часов
 - **Injury**: удвоение уровня креатинина ИЛИ диурез $< 0,5$ мл/кг/ч за 12 часов
 - **Failure**: трехкратное увеличение уровня креатинина либо его уровень > 355 мкмоль/л с приростом на > 44 мкмоль/л или диурез $< 0,3$ мл/кг/ч за сутки
 - **Loss**: персистирующее ОПП или полная утрата функции почек в течение более чем 4 недель
 - **End-stage renal disease**: полная утрата функции почек в течение более чем 3 месяцев

- ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК (ОПП)
 - Острое (часы, недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек

Стадии острого повреждения почек по AKIN

Стадия	Критерии, основанные на концентрации креатинина в сыворотке крови	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови, $\geq 26,4$ мкмоль/л или в 1,5 - 2 раза от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч более 6 час
2	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови > 2 , но < 3 раза от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч более 6 час
3	Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови более чем в 3 раза от базального / сыв. креатинин > 354 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/сут.	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в теч. 24 час./ анурия 12 час.

Модифицированная система диагностики и стратификации тяжести ОПП

	Критерии, основанные на концентрации креатинина в сыворотке крови	Критерии, основанные на СКФ	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Концентрация креатинина в сыворотке крови без изменений, при наличии других маркеров повреждения почек	СКФ без изменений, или снижение СКФ при N концентрации креатинина сыворотки крови	Отсутствие изменений
2	↑ креатинина в сыворотке крови $\geq 26,4$ мкмоль/л, 150 - 200% от базального	Снижение СКФ $\geq 25\%$	Менее 0,5мл/кг/ч более 6 час.
3	↑ креатинина в сыворотке крови $\geq 200\%$, < 300% от базального	Снижение СКФ $\geq 50\%$, но менее 70%	Менее 0,5мл/кг/ч более 12час.
4	↑ креатинина в сыворотке крови $\geq 300\%$ от базального (≥ 354 мкмоль/л), с нарастанием более 44мкмоль/л	Снижение СКФ $\geq 75\%$	Менее 0,3мл/кг/ч в теч 12 час./ анурия в теч. 12 час.

Исходы ОПП

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек
Выздоровление с дефектом	Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ > 90 мл/мин) Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (СКФ < 89 > 15 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или постоянная заместительная терапия

Клиническая картина ОПП

- Начальная стадия
 - (от 1 до 3 сут) – действие инициирующего фактора
- Олиго-анурическая стадия
 - (до 3 -4 недель)
- Стадия восстановления диуреза
 - Ранняя (5- 10 дн.) – увеличение диуреза до 500 - 2000мл/сут.
 - Стадия полиурии - - увеличение диуреза > 2000 мл/сут.

Обстоятельства, затрудняющие использование уровня креатинина сыворотки крови в оценке тяжести острого повреждения почек

- В острой стадии креатинин не успевает аккумулироваться в организме и не может отражать истинную СКФ
- Острое снижение СКФ даже на 50% от базального уровня может не сопровождаться ростом азотистых показателей (Cr,Ur)
- При значительном и быстром снижении СКФ уровень креатинина нарастает лишь постепенно в течение 2-3 дней
- Пациенты с низкой мышечной массой (дети, женщины, мужчины с истощением) могут долгое время сохранять нормальные азотистые показатели при существенном (более 50%) снижении СКФ.
- Креатинин удаляется на диализе, а поэтому не может использоваться для контроля за динамикой восстановления функции почек

Тесты для ранней диагностики ОПН

1. В сыворотке крови

- Повышение цистатина С
- NGAL
- CD 11b нефрофилов

2. В моче

- Молекулы повреждения почек - 1(KIM-1)
- NGAL
- Интерлейкина 18 (IL-18)
- ЛДГ
- ММП-9
- N-ацетил- глюкозаминидазы

Тесты для дифференциальной диагностики

1. В сыворотке крови

- Повышение цистатина С
- NGAL
- Карбамилированного гемоглобина

2. В моче

- Молекулы повреждения почек - 1(KIM-1)
- NGAL
- Интерлейкина 18 (IL-18)
- ММП-9
- N-ацетил- глюкозаминидазы
- α -1 микроглобулина

Тесты для определения вероятности неблагоприятного исхода

1. В сыворотке крови

- цистатин С
- NGAL

- IL-6, IL-8, IL-10

2. В моче

- цистатин С, α -1 микроглобулин
- Молекулы повреждения почек - 1(KIM-1)
- NGAL, ЛДГ, N-ацетил- глюкозаминидаза

- IL-18
- NGAL, KIM-1
- N-ацетил- глюкозаминидаза

Некоторые новые биомаркёры острого почечного повреждения

Маркёр	Транскрипция	Автор
ИЛ-6,ИЛ-8,ИЛ-18,ИЛ-10	Интерлейкины 6,8,10,18	Ahlstrom A. et al. 2004, Parikh C. et al. 2004, Washburn K.K et al. 2008
NHE3	3-я изоформа Na ⁺ /H ⁺ обменника	Du Cheyron D. et al. 2003
NGAL	Ассоциированный с желатиназой липокалин нейтрофилов	Mishra J. et al. 2004
KIM-1	Молекула повреждения почек-1	Han W.K. et al. 2002
KC,GRO- α	Кератиноцитарный хемокин, человеческий онкоген роста α	Molls R.R. et al. 2006

NGAL при ОПП

- функция s-NGAL при ОПП - ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах

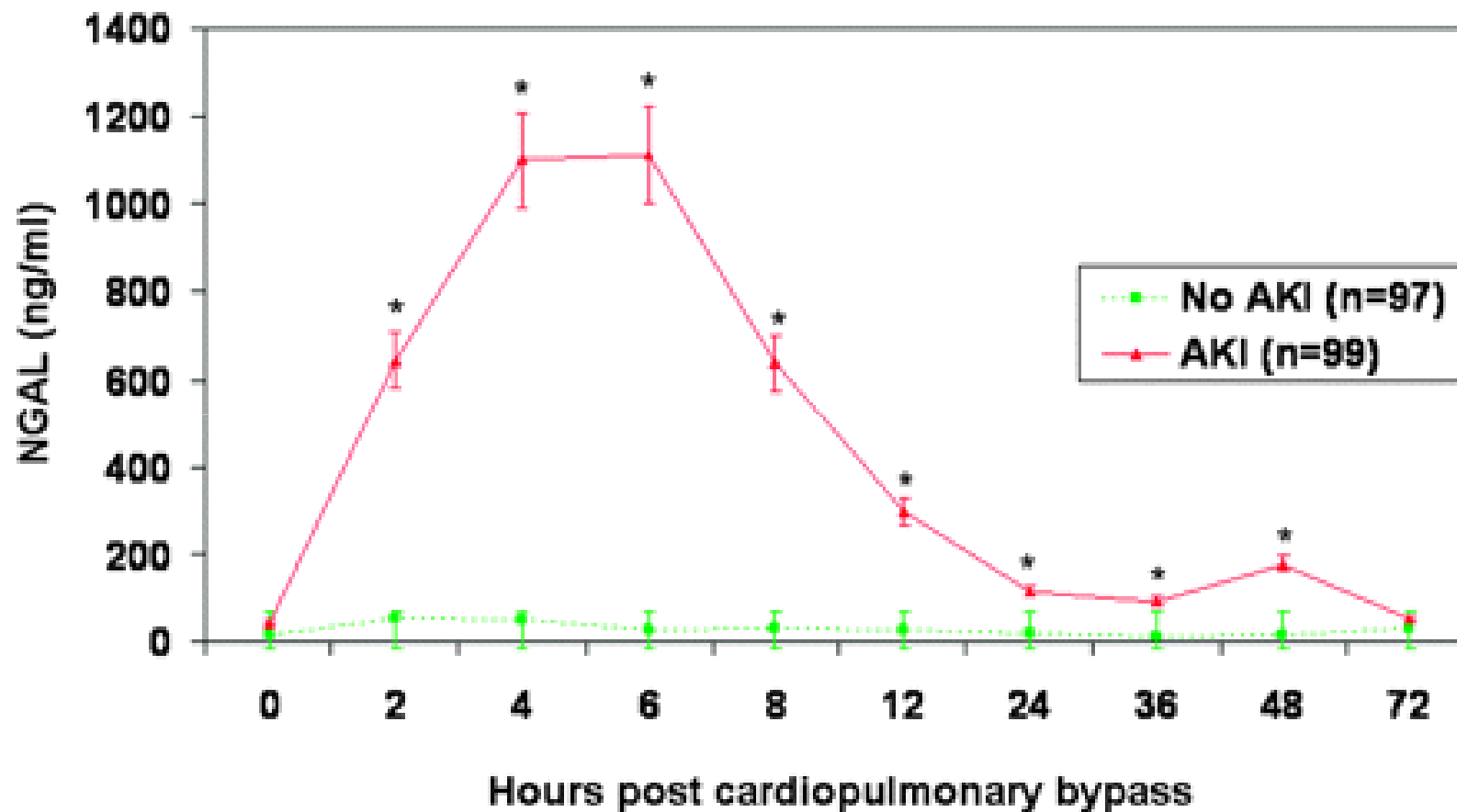
В течение 2-х часов концентрация NGAL

повышается:

в сыворотке - в 7 — 16 раз,

в моче – в 25- 1000раз

NGAL как маркер ОПП



Urine NGAL Predicts Severity of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Study [Michael Bennett et al. Clin J Am Soc Nephrol 3: 665-673, 2008](#)

Цистатин С при ОПП

Сывороточный цистатин С диагностирует ОПП, связанные с клубочковыми патологиями, а и-цистатин С - с канальцевыми

«измерение уровней цистатина С в сыворотке и в моче позволит врачу провести быстрый скрининг ренальных функций, так как измерение цистатина С в сыворотке с большой чувствительностью и специфичностью отражает СКФ, а измерение цистатина С в моче – это хорошее отражение тубулярных функций.

Все это позволяет врачу назначать измерение цистатина С в моче в неотложных ситуациях, когда сбор суточной мочи невозможен из-за срочной необходимости получения результатов».

- Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction Clin Chem Lab Med. 2006;44(3):288-91.

Критерии оценки тяжести течения ОПП

Соотношение мочевины/креатинин сыворотки при ОПП

Степень тяжести	Длительность олиго-анурии сутки	Мочевина/креатинин <10	Мочевина\креатинин >10
		Голодание	Увеличение поступления белка
Легкая	<5	Печеночная недостаточность	Гиперкатаболизм при лихорадке, сепсисе, травме, тканевом некрозе. Терапии кортикостероидами
Средней тяжести	5 –8	Препараты, снижающие секрецию креатинина (цимецитин, триметаприм)	Гиповолемия
тяжелая	>8	Рабдомиолиз	Обструкция мочевыводящих путей

Вещества, способные вступать в реакцию Яффе (“НЕКРЕАТИНИНОВЫЕ ХРОМОГЕНЫ”)

КЕТОНЫ

КЕТОКИСЛОТЫ

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

НЕКОТОРЫЕ ПРОТЕИНЫ

БИЛИРУБИН

ЛЕКАРСТВА:

АЦЕТОГЕСАМИД

ДИУРЕТИКИ (В ВЫСОКИХ ДОЗАХ)

НЕКОТОРЫЕ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

ФЕНАЦЕТАМИД

**МЕТИЛДОФА (ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ
ВВЕДЕНИИ)**

Лабораторные показатели ранней диагностики ОПП

- **Олигурия** ($D < 500$ мл)
- **Азотемия** (прирост мочевины на 2-4-ммоль/л, креатинина – на 44-88 мкмоль/л в сутки) – некатаболическая форма ОПП
- **Гиперкалиемия** ($> 6,0$ ммоль/л) – олигурическая/анурическая ОПП
- **Гипокалиемия** ($< 3,5$ ммоль/л) - в фазу полиурии
- **Гипонатриемия** (< 135 ммоль/л) – олигурия/полиурия
- **Гиперфосфатемия** ($> 1,45$ ммоль/л)
- **Метаболический ацидоз** (\downarrow бикарбонатов до 13 ммоль/л) – олиго-анурия

Необратимость ОПП – анурия > 4 недель

Факторы риска ОПШ

Наличие ХБП	Возраст старше 60 лет
Сахарный диабет	Гемотрансфузии
Аутоиммунные болезни	Беременность
Инфекции и обструкция мочевых путей	Острые/хронические заболевания печени
Нефротоксины	Гиповолемия
Сепсис	Гипоальбуминемия
Травма	Кардиохирургические вмешательства
Шок	Острый инфаркт миокарда
Множественная миелома	Сердечная недостаточность

- Медицина XXI века
 - Системный биологический подход на основе: генома, транскриптома, протеома, метаболома
- От медицины, основанной на доказательствах, к точной медицине формата П4 (Galas D.J., Hood L. 2009)
 - Предсказательная (predictive)
 - Превентивная (preventive)
 - Персонализированная (personalized)
 - Партнерская (participatory)

Основные направления совершенствования диагностики ХБП и ОПП

- Повышение точности методов исследования функции почек, выбор оптимальных по критерию точность / простота / стоимость / доступность и их внедрение в широкую практику
- Поиск, изучение биомаркеров почечного повреждения и разработка на их основе новых тест-систем

Спасибо за внимание!

