

Nová klasifikace chronických onemocnění ledvin

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

V roce 2002 skupina KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) publikovala doporučení pro definici, klasifikaci a vyšetření chronických onemocnění ledvin (CKD). Tato doporučení navrhla jednotnou definici CKD s inovativním systémem stagingu založeném na hodnocení glomerulární filtrace (eGF). Tato klasifikace vedla k diskusi o četných kontroverzích, které generovala. Výsledkem mnoha diskusí je po deseti letech vytvořená nová definice a klasifikace chronických onemocnění ledvin. V tomto příspěvku naleznete popis nové definice a klasifikace CKD, které jsou obsaženy v první části nových doporučení KDIGO s originálním názvem „Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease“ publikované ve třetím supplementu *Kidney International* v roce 2013.

Definice a klasifikace chronických onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako abnormality ledvinové struktury nebo funkce přítomné po více než tři měsíce a ovlivňující zdraví.

Tato současná definice CKD zdůrazňuje stav, kdy abnormality ve struktuře a funkci ledvin jsou klinicky významné, tedy jsou spojeny s poškozením zdraví. Z klinické praxe dobře víme, že existuje mnoho situací, kdy nemocní mají omezenou renální funkci, nicméně toto omezení je nijak neohrožuje, protože není progresivní a rovněž není spojeno s dalšími abnormalitami. Většina onemocnění ledvin nemá symptomy až do pozdějších stadií a jsou detekovatelné jako chronická onemocnění. Důvody pro definování chronického onemocnění ledvin jsou uvedeny níže a v tabulce 1.

Trvání delší než tři měsíce

Důvodem zdůraznění trvání CKD delší než tři měsíce je snaha o odlišení od akutních onemocnění ledvin včetně AKI, která vyžadují odlišnou léčbu a diagnostiku a mají jiné příčiny a také jiné následky. Pokud poškození ledvin (laboratorní nebo strukturální) během tří měsíců přestane být patrné a vše se vrátí k normě, šlo o akutní poškození ledvin. Většina ledvinových onemocnění je ireverzibilní a provází nemocné po zbytek života. Terapie pak má za cíl zpomalit progresi onemocnění. V některých případech může být CKD reverzibilní buď spontánně, nebo v důsledku terapie, ev. může léčba způsobit částečnou regresi renálního poškození a funkce ledvin se může částečně zlepšit (například imunosupresivní léčba

u glomerulonefritid). Transplantace ledvin představuje zvláštní formu reverzibility CKD.

Snížení glomerulární filtrace

Glomerulární filtrace je všeobecně akceptována jako nejlepší marker funkce ledvin. Snížení GF pod 60 ml/min/1,73 m² je považováno za sníženou a GF < 15 ml/min/1,73 m² pak za renální selhání. Je dobře známo, že GF se s věkem snižuje a že její normální hodnota u devadesátníků je poloviční než u čtyřicátníků. Při poklesu GF pod 60 ml/min/1,73 m² se riziko komplikací významně zvyšuje. Mezi tyto komplikace patří především toxicita léků vyplývající z jejich odlišné farmakokinetiky a farmakodynamiky, metabolické a endokrinní komplikace a zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací.

Renální poškození

Ledviny mohou být poškozeny v parenchymu, velkých cévách anebo ve vývodných cestách. Protože se vyšetření renální struktury u většiny onemocnění ledvin neprovádí, je nutné vyšetření některých markerů, které odráží strukturální změny.

Proteinurie

Proteinurie odráží buď zvýšenou glomerulární permeabilitu pro albumin a větší proteiny, nedostatečnou tubulární resorpci normálně filtrovaných proteinů, anebo zvýšenou koncentraci proteinů o nízké molekulové hmotnosti. Proteinurie může odrážet také ztrátu proteinů z renálních tubulů a z dolních močových cest. Proteinurie je také rizikovým faktorem progresu CKD.

Albuminurie

Klinická terminologie se v poslední době soustředí více na albuminurii než na proteinurii. Albumin je nedílnou součástí proteinurie u většiny onemocnění ledvin, epidemiologická data svědčí o významu albuminurie pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Albuminurie často předchází poklesu GF. Je spojena s hypertenzní nefrosklerózou. Ztráty albuminu ≥ 30 mg/24 h trvající déle než tři měsíce znamenají CKD. Normální ztráty albuminu do moči u mladých jedinců dosahují hodnoty do 10 mg/24 h.

Abnormality v močovém sedimentu

Buňky, válce, krystaly a mikroorganismy jsou nalézány v močovém sedimentu u různých onemocnění ledvin a erytrocytární nebo leukocytární válce a dysmorfnní erytrocyty jsou přímo patognomické pro poškození struktury ledvin.

Poruchy elektrolytů

Abnormality elektrolytů mohou odrážet poruchy tubulární resorpce a sekrece. Tyto syndromy jsou sice vzácné, ale patognomické pro renální onemocnění. Často se může jednat o projev vrozeného onemocnění nebo o získané onemocnění jako projev toxicity, nejčastěji lékové.

Biopsicky verifikované abnormality

Biopsicky potvrzené změny v renálním parenchymu nehledě na normální GF představuje významný parametr v definici

Tab. 1 Kritéria pro definici chronického onemocnění ledvin (přítomnost alespoň jednoho z faktorů > 3 měsíce)

Markery poškození ledvin (jeden nebo více)	■ Albuminurie (AER > 30 mg/24 h, ACR > 30 mg/g (> 3 mg/mmol)) ■ Abnormality močového sedimentu ■ Elektrolytové a další abnormality v důsledku tubulárního poškození ■ Histologické abnormality ■ Strukturální abnormality dle zobrazovacích metod ■ Transplantace ledviny
Snížená GF	GF < 60 ml/min/1,73 m ² (kategorie GF G3a–G5)

ACR – poměr exkrece albuminu/kreatininu; AER – exkrece albuminu

renálního poškození. Biopsie se ale provádějí u malého počtu nemocných s CKD.

Abnormality v zobrazovacích technikách

Zobrazovací techniky umožní diagnostikovat abnormality struktury ledvin, cév a vývodných cest močových. Pokud významné abnormality trvají déle než tři měsíce, může tato porucha splňovat definici CKD. Samozřejmě přítomnost nekomplikované cysty nepředstavuje renální onemocnění.

Transplantace ledviny

Nemocní po transplantaci ledviny mají z definice chronické onemocnění ledvin neohledně na úroveň GF a známky renálního poškození. Biopsie nálezy štěpů obsahují změny neohledně na normální GF a albuminurii.

Stupně chronických onemocnění ledvin

Klasifikace CKD je založena na příčině onemocnění, kategorii GF a kategorii albuminurie.

Nová klasifikace CKD podle příčiny, GF a albuminurie je také označována jako stupně CGA (cause, GFR, albuminuria). Důvodem pro zařazení příčiny (C, cause) do klasifikace spočívá ve snaze upozornit lékaře, že CKD není diagnóza sama o sobě a že přiřazení příčiny CKD je důležité pro určení prognózy a správné terapie.

Pro jednoduchost a srozumitelnost jsou definovány kategorie GF u chronických onemocnění ledvin podle úrovně glomerulární filtrace (tab. 2). Tato klasifikace je v principu podobná předchozí známé klasifikaci CKD. Pro děti do dvou let věku se tato klasifikace nehodí. Nově je do klasifikace CKD zařazena kategorie albuminurie. Není-li k dispozici měření albuminurie, postačí vyšetření moči orientační metodou reagenčním proužkem. Důvodem pro zařazení této kategorie je velký prognostický význam albuminurie. Význam proteinurie, především nefrotické, je všeobecně dobře znám, ale v minulosti byl význam albuminurie podceňován. Je známo, že i u nemocných s GF > 60 ml/min/1,73 m² představuje albuminurie > 30 mg/24 h jasné zvýšené riziko mortality a progresu CKD. Kategorie albuminurie v nové klasifikaci CKD jsou uvedeny v tabulce 3. Prevalence CKD podle nové klasifikace je odhadnutá pro USA a lze soudit, že podobný výskyt bude také v rozvinutých zemích včetně ČR (tab. 4). Je samozřejmé, že riziko progresu CKD závisí jednak na stupni snížení GF a rovněž na albuminurii. Například v případě normálních hodnot GF představuje vysoká albuminurie riziko komplikací a progresu onemocnění. Nicméně GF a albuminurie představují dvě na sobě nezávislé kategorie a v budoucnu bude třeba definovat terapeutické a diagnostické manévry pro každou jednotlivou kategorii.

Vyšetření glomerulární filtrace

Pro zařazení nemocných do kategorií GF je nutné její správné vyšetření, respektive odhad. Pro úvodní vyšetření samozřejmě postačí

Tab. 2 Kategorie GF u chronických onemocnění ledvin (CKD)

Kategorie GF (ml/min/1,73 m ²)	Popis	Rozsah
G1	Normální nebo vysoká	> 90
G2	Lehce snížená	60–89
G3a	Lehce až středně snížená	45–59
G3b	Středně až výrazně snížená	30–44
G4	Výrazně snížená	15–29
G5	Selhání ledvin	< 15

Tab. 3 Kategorie albuminurie u chronického onemocnění ledvin

Kategorie	AER mg/24 h	ACR		Popis
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30	< 3	< 30	Normální až lehce zvýšená
A2	30–300	3–30	30–300	Středně zvýšená
A3	> 300	> 30	> 300	Výrazně zvýšená

ACR – poměr exkrece albuminu/kreatininu; AER – exkrece albuminu

vyšetření sérové koncentrace kreatininu a odhad GF pomocí vzorce založeného na sérové koncentraci kreatininu, ale další testy, jako vyšetření cystatinu C anebo vyšetření clearance kreatininu, jsou nezbytné v případech, kdy odhad GF může být nepřesný.

Pro odhad GF se hodí dvě rovnice založené na hodnotách sérového kreatininu. Rovnice ze studie MDRD byla do klinické praxe zavedena v roce 1999 a v současnosti je doporučována pro odhad GF (eGF) v USA a ve Velké Británii. Jako proměnné používá hodnoty kreatininu v séru, věk, pohlaví a rasu. Pro hodnoty GF > 60 ml/min/1,73 m² se tato rovnice vysloveně nehodí a rovněž se nedoporučuje uvádět číselné vyjádření eGF pomocí rovnice MDRD, pokud je > 60 ml/min/1,73 m².

Rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) byla vyvinuta v roce 2009 a používá stejné čtyři proměnné jako rovnice ze studie MDRD. Tato rovnice je přesnější než rovnice MDRD, zvláště pokud je GF > 60 ml/min/1,73 m². Klinické laboratoře v USA v současnosti přecházejí od vyjadřování eGF pomocí vzorce MDRD ke vzorci CKD-EPI. Glomerulární filtrace odhadnutá pomocí tohoto vzorce snižuje prevalenci CKD v populaci USA a v Austrálii. Je třeba poznamenat, že oba vzorce byly vytvořeny pro populaci v USA, a že tedy jednoduché přenesení do jiných zemí s odlišnou populací může být problematické.

Pro odhad GF u dětí se výše uvedené rovnice nehodí a používá se upravená Schwartzova rovnice.

U nemocných s eGF v rozmezí 45–59 ml/min/1,73 m², kteří nemají jiné známky poškození ledvin, je vhodné pro klasifikaci CKD další vyšetření, a to buď stanovení cystatinu C, anebo pomocí přímého stanovení GF, pokud je dostupné. Rovněž stanovení cystatinu C může být ovlivněno chybami (např. absence rovnovážného stavu při AKI, léčbě steroidy atd). Pokud je eGF < 60 ml/min/1,73 m² jak pomocí vzorce založeného na sérové koncentraci kreatininu, tak i cystatinu C, jedná se o chronické onemocnění ledvin.

Vyšetření albuminurie

Doporučované postupy pro vyšetření albuminurie jsou vyšetření poměru koncentrací albuminu a kreatininu ve vzorku ranní moči (ACR), vyšetření poměru koncentrací proteinu a kreatininu v moči (PCR), vyšetření ranní moči reakčním proužkem s automatickým nebo manuálním čtením výsledku. Pojem mikroalbuminurie by již neměl být dále používán.

Kvantitativní vyšetření proteinurie je často doprovázeno celou řadou chyb, a proto toto vyšetření poskytuje jak falešně pozitivní, tak i falešně negativní výsledky. Kvantitativní stanovení proteinurie by proto mělo pouze potvrdit předchozí pozitivní nálezy. Protože je exkrece kreatininu močí poměrně konstantní během dne, má vyjadřování poměru albumin/kreatinin v moči korigovat možnou chybu danou stavem hydratace nemocného (koncentrovaná nebo naopak zředěná moč).

Stanovení albuminurie je oproti proteinurii přesnější, protože je specifitější a senzitivnější nástroj k vyšetření glomerulární permeability.

Tab. 4 Procento populace v USA podle eGF a albuminurie

				Kategorie perzistentní albuminurie Popis a rozsah			
				A1	A2	A3	
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená	
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol	
Kategorie GF (ml/min/1,73 m ²) Popis a rozsah	G1	Normální nebo vysoká	> 90	55,6 %	1,9 %	0,4 %	57,9 %
	G2	Lehce snižená	60–89	32,9 %	2,2 %	0,3 %	35,4 %
	G3a	Lehce až středně snižená	45–59	3,6 %	0,8 %	0,2 %	4,6 %
	G3b	Středně až výrazně snižená	30–44	1,0 %	0,4 %	0,2 %	1,6 %
	G4	Výrazně snižená	15–29	0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,4 %
	G5	Selhání ledvin	< 15	0 %	0 %	0,1 %	0,1 %
				93,2 %	5,4 %	1,3 %	100 %

Tab. 5 Doporučená frekvence vyšetření nemocných v nefrologické ambulanci za rok

				Kategorie perzistentní albuminurie Popis a rozsah		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie GF (ml/min/1,73 m ²)	G1	> 90		1× pokud je CKD	1×	2×
	G2	60–89		1× pokud je CKD	1×	2×
	G3a	45–59		1×	2×	3×
	G3b	30–44		2×	3×	3×
	G4	15–29		3×	3×	> 4×
	G5	< 15		> 4×	> 4×	> 4×

Identifikace nemocných v riziku progresu CKD

Vyšetření GF a albuminurie by mělo být u nemocných s CKD prováděno alespoň jednou ročně.

Existuje velká variabilita rizika progresu CKD. Ta závisí především na populaci, příčině chronického renálního onemocnění, přítomnosti albuminurie/proteinurie, věku a přidatných onemocněních. Ve studii PREVEND bylo vyšetřeno 6 894 nemocných během čtyř let. V této studii byl pozorován pokles eGF o 2,3 ml/min/1,73 m² za čtyři roky v celém sledovaném souboru. U jedinců s albuminurií > 300 mg/24 h klesla eGF o 7,2 ml/min/1,73 m² během sledovaného období. Na rozdíl od poklesu eGF pozorovaného u běžné populace je v případě albuminurie rychlost poklesu trojnásobná. Podobné výsledky byly ověřeny i v dalších studiích. Je samozřejmé, že u nemoc-

ných sledovaných pro renální onemocnění je rychlost progresu vyšší, a proto musí být tyto nemocné sledováni častěji. Samotné jedno kontrolní vyšetření eGF nemusí znamenat progresi, protože běžně dochází ke kolísání glomerulární filtrace. Jako rychlá progresu CKD se označuje stav, kdy eGF klesne o více než 5 ml/min/1,73 m² za rok (0,08 ml/s). U všech nemocných s progresí by měl být pečlivě zhodnocen stávající postup, měli by být častěji sledováni a rovněž by měli být nadále sledováni nefrology, pokud se tak již nestalo. Mezi známé rizikové faktory progresu patří příčina CKD, hodnota GF, albuminurie, věk, pohlaví, rasa, hypertenze, hyperglykémie, dyslipidémie, kouření, obezita, anamnéza kardiovaskulárních onemocnění, expozice neurotoxickým lékům apod. Doporučená frekvence kontrol závisí na kategoriích CKD a je uvedena v tabulce 5.

KOMENTOVANÉ ČLÁNKY

Chloridy a ledviny: důvod k opatrnosti

Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566–1572.

Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, Kellum JA. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012;255:821–829.

Dnes a denně předepisují lékaři infuzní roztoky nejrozličnějším skupinám pacientů na standardních odděleních či jednotkách intenzivní péče. Jsou podávány s cílem resuscitace oběhu u šokových stavů, k náhradě pokračujících ztrát tekutin či jako

udržovací infuze při nemožnosti fyziologického příjmu tekutin. Jejich používání je považováno za rutinní záležitost, která je často delegována na nejmladší lékaře oddělení. Portfolio a složení dostupných typů roztoků je velmi široké – k dispozici jsou hypotonické, izotonické či hypertonické krystaloidní roztoky, syntetické koloidy (na bázi želatiny nebo hydroxyetylškrobu) a tělu vlastní koloidní roztoky (albumin, plazma). Volba roztoku závisí na klinické situaci, fyziologických úvahách a lokálních zvyklostech. Chybějící důkazy a desítky let používání tzv. fyziologického roztoku 0,9% chloridu sodného (FR, 154 mmol Na⁺ a 154 mmol Cl⁻) jsou důvodem, že je tento typ roztoku uváděn v naprosté většině učebnic i odborných