

Schorzenia nerek – diagnostyka w oparciu o badanie krwi i moczu

Filtracja kłębuszkowa (GFR) stanowi podstawową funkcję nerek i sygnalizuje wcześnie i w wyraźny sposób upośledzenia czynności tego organu. Szczególnie w przypadku kotów koniecznym jest oznaczenie wartości filtracji kłębuszkowej, gdyż utrata zdolności koncentracji moczu pojawia się u tych zwierząt z reguły stosunkowo późno. Ponadto uszkodzenie kłębuszków może prowadzić do utraty zapory dla białek, w wyniku czego dochodzi do wzmożonego wydalania białek z moczem (**białkomocz**).

Wskaźnik filtracji kłębuszkowej określa całkowitą ilość moczu pierwotnego, jaka zostaje przefiltrowana przez wszystkie kłębuszki obu nerek łącznie w ściśle zdefiniowanym przedziale czasu. Wskaźnik ten obniża się w wyniku najróżniejszych schorzeń nerek.

Rutynowo w celu oznaczenia filtracji kłębuszkowej bada się poziom kreatyniny i cystatyny C w surowicy, ponieważ przy niskiej filtracji kłębuszkowej obserwuje się wzrost tych parametrów w surowicy. W praktyce użytecznym badaniem czynności nerek jest oznaczenie zmodyfikowanego klirensu kreatyniny zewnątrzpochodnej w osoczu.

Kreatynina jest fizjologicznym produktem końcowym metabolizmu mięśniowego polegającego na tym, że mniej więcej stała ilość kreatyny (czyli związku, z którego powstaje kreatynina) ulega ciągłej konwersji. Tym samym o poziomie kreatyniny decyduje w pierwszej kolejności masa mięśniowa. Jej stężenie w surowicy uzależnione jest w znacznym stopniu od przemiany materii i diety. Pożywienie zawierające znaczną ilość włókien mięśniowych może spowodować jego wzrost nawet o 10%. W nerkach kreatynina ulega całkowitej filtracji kłębuszkowej, a u psów i kotów ma miejsce jedynie nieznaczna kanalikowa resorpcja zwrotna. Dzięki temu kreatynina stanowi użyteczny wyznacznik filtracji kłębuszkowej. Kreatynina wykazuje wysoką swoistość, lecz oznaczenie podwyższonych wartości możliwe jest dopiero w przypadku upośledzenia

czynności nerki w 3/4. U zwierząt o zmniejszonej masie mięśniowej (np. wskutek wyniszczających chorób ogólnych lub chorób mięśni) mimo obniżonej filtracji kłębuszkowej poziom kreatyniny może utrzymywać się w normie. W takim przypadku pomocnym kryterium diagnostycznym może być podwyższony poziom cystatyny C.

Cystatyna C jest białkiem jednołańcuchowym z grupy inhibitorów proteinaz cysteinowych. Wytwarzana jest w prawie wszystkich komórkach organizmu posiadających jądro w stosunkowo niezmiennych ilościach. Wpływ na jej produkcję ma zaledwie kilka czynników pozanerkowych. Poziom cystatyny C w surowicy może być podwyższony u zwierząt z nadczynnością tarczycy lub wskutek przyjmowania wysokich dawek glikokortykoidów. Choroby o wyniszczającym działaniu nie prowadzą do obniżenia jej produkcji. Należy podkreślić, że po posiłku poziom cystatyny C może się znacznie obniżyć, a stan taki może się utrzymywać nawet do dziewięciu godzin.

Cystatyna C jest swobodnie filtrowana przez kłębuszki nerkowe. U ludzi poziom cystatyny C stosowany jest jako marker w diagnostyce czynności nerek w przypadkach neutralnych dla poziomu kreatyniny, gdyż nawet przy nieznacznym upośledzeniu filtracji kłębuszkowej obserwuje się jej podwyższoną wartość.

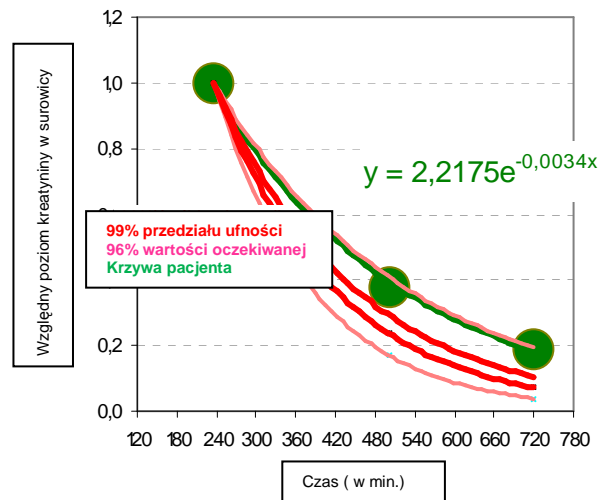
Badania przeprowadzone u psów z zaburzeniami czynności nerek na poziomie subklinicznym i niemożliwym do wykrycia na podstawie poziomu kreatyniny (40%<GFR<100%) wykazały, że cystatyna C jest równie dobrym wskaźnikiem diagnostycznym co kreatynina (Hartmann 2007). Z nowszych badań (Wehner 2008) wynika, iż jako marker cystatyna C odznacza się wyższą korelacją ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej oraz wyższą wrażliwością niż poziom kreatyniny w surowicy. Brak jednak badań dotyczących kotów potwierdzających znaczenie cystatyny C w tym zakresie. Z

poczynionych obserwacji wynika, że wielokrotne pomiary poziomu cystatyny C (w ramach profilaktycznych badań starszych zwierząt) mogą oznaczać wzrost zainteresowania tą problematyką.

W celu sformułowania jednoznacznej diagnozy w razie konkretnych podejrzeń zaleca się oznaczenie **wskaźnika filtracji kłębuszkowej** metodą **pomiaru klirensu**. Wskazanie stanowi podejrzenie zaburzenia czynności nerek u zwierząt nie cierpiących na azotemię, graniczne bądź lekko podwyższone wartości kreatyniny, zmiany morfologiczne w obrębie nerek, predyspozycje rasowe oraz badania profilaktyczne starszych zwierząt. W przypadku zaburzeń czynności bądź ostrej niewydolności nerek klirens umożliwia określenie stopnia uszkodzenia. Wyniki badania mogą zostać wykorzystane do sformułowania prognozy, na potrzeby kontroli wyników leczenia oraz do **korekty dawek leków wydalanych przez nerki**.

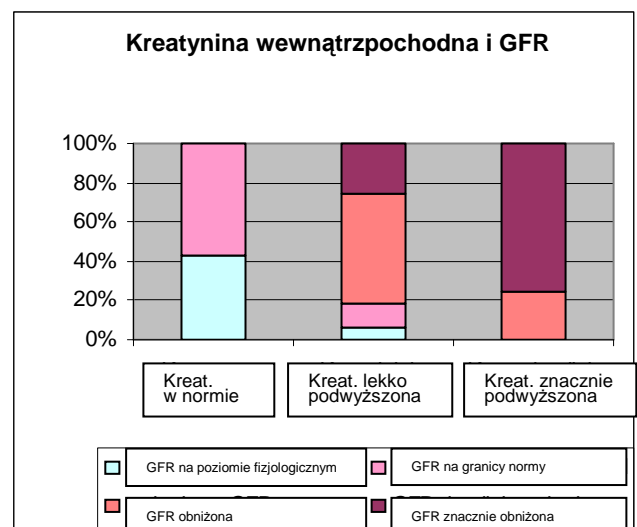
W laboratorium Laboklin wykonuje się badania zmodyfikowanego klirensu kreatyniny zewnątrzpochodnej w osoczu. W ten sposób badana jest zdolność filtracyjna nerek na podstawie pomiaru prędkości wydalania kreatyniny zewnątrzpochodnej jako markera. W zależności od powierzchni ciała zwierzęcia (tabela przeliczeniowa masy ciała w kg na powierzchnię ciała w m²) po pobraniu próbki surowicy służącej do określenia wartości wyjściowej (próbka zerowa) aplikowana jest określona ilość pięcioprocentowego roztworu kreatyniny. Kreatynina rozprzestrzenia się bardzo szybko w organizmie, niezależnie od sposobu jej aplikacji (dożylnie, podskórną), a w tym samym czasie rozpoczyna się proces jej wydalania przez nerki. Po upływie od 3 do 8 godzin od zaaplikowania kreatyniny pobierana jest krew do próbek nr 1, nr 2 i nr 3, przy czym pobranie powinno odbywać się w odstępach co najmniej godzinnych. Do oznaczenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej wystarczą dwie próbki. Trzecia próbka ma za zadanie zagwarantować prawidłowość badania. Ważne jest określenie co do minuty czasu pobrania próbek. Wystarczy do tego stoper, który należy włączyć na samym początku, tj. w chwili aplikacji kreatyniny. Nie należy się obawiać pogłębienia niewydolności nerek wskutek badania, ponieważ podwyższony poziom kreatyniny utrzymuje się jedynie przez krótki czas i nie stanowi poważniejszego obciążenia dla nerek. Uzyskane w ten sposób wyniki poddawane są analizie rachunkowej i graficznej oraz interpretowane. Rycina 1 przedstawia względną terminalną fazę wydalania kreatyniny u kota. Terminalny klirens kreatyniny u ww. zwierzęcia kształtujący się na poziomie 75.7 ml/min na 1

m² powierzchni ciała mieści się w granicach normy, która u kotów wynosi 50-90 ml/min/m². Na tej podstawie stwierdzono, iż wskaźnik filtracji kłębuszkowej kształtuje się na poziomie 62-73% normy (filtracja powyżej 70% normy uznawana jest za prawidłową). Krzywa pacjenta w kolorze zielonym leży wewnątrz 95-procentowego przedziału ufności. Oznaczona przy pomocy tego badania filtracja kłębuszkowa na granicy normy może wskazywać na początek niewydolności.



Ryc.1: Względny terminalny klirens kreatyniny u kota

U 25 psów przebadanych w laboratorium Laboklin stwierdzono, iż w przypadkach lekkiego podwyższenia wartości kreatyniny (106-144 μmol/l) najczęściej upośledzona była zdolność filtracyjna nerek. Zgodnie z oczekiwaniami zaburzenia czynności ulegały pogłębieniu wraz ze wzrostem poziomu kreatyniny wewnątrzpochodnej w surowicy.



Ryc. 2: Względny rozkład kreatyniny wewnątrzpochodnej i GFR u 25 przebadanych psów

Białkomocz towarzyszy prawie wszystkim schorzeniom nerek i jako kryterium ma różnorodne zastosowanie diagnostyczne. Białkomocz może mieć charakter przejściowy (gorączka, intensywny wysiłek fizyczny) lub patologiczny o genezie przednerkowej, nerkowej bądź zanerkowej.

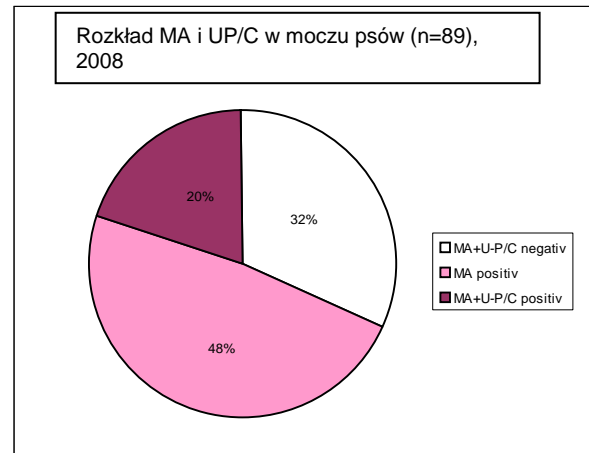
Czynniki zanerkowe takie jak stany zapalne i krwotoki w obrębie przewodu moczowego są częstą przyczyną białkomoczu. W takim przypadku należy wykonać badanie osadu moczu oraz posiew.

Oznaczenie ilościowe przednerkowej i nerkowej utraty białka umożliwia badanie stosunku białka w moczu do kreatyniny UP/C, natomiast w celu dokładnej klasyfikacji białek zaleca się wykonanie elektroforezy moczu.

Pierwszym i najprostszym z dostępnymi testami jest pasek testowy do badania moczu. Jest to metoda szybka i praktyczna.

Pasek testowy reaguje głównie na albuminy, jest natomiast mniej wrażliwy na globuliny. Pozytywna reakcja paska testowego uwarunkowana jest stężeniem albumin w moczu przekraczającym 30 mg/dl. Ponieważ jednak wybarwienie paska testowego uzależnione jest od wartości pH, w przypadku moczu o odczynie alkalicznym możliwe jest uzyskanie nieprawidłowego wyniku pozytywnego.

Stężenie albumin w moczu kształtujące się powyżej normy, a także poniżej wartości progowej określa się mianem mikroalbuminurii (1- 30mg/dl). Od dłuższego czasu dostępny jest test na mikroalbuminy (MA) w moczu przeznaczony dla psów i kotów. Mikroalbuminy stanowią bardzo wrażliwy marker umożliwiający wczesne wykrycie uszkodzeń w obrębie kłębuszków nerkowych oraz upośledzenia kanalikowej resorpcji zwrotnej. Badanie przeprowadzone u 38 psów (samców) z uwarunkowanym genetycznie uszkodzeniem kłębuszków nerkowych wykazało, że mikroalbuminy pojawiają się nawet do 16 tygodni wcześniej niż pozytywny wynik badania UP/C. Analiza przebadanych w laboratorium Laboklin w 2008 roku próbek psiego moczu (n=54) pobranych od zwierząt z podwyższonym poziomem mikroalbumin wykazała u 1/3 (n=22) osobników podwyższony stosunek białka w moczu do kreatyniny (UP/C).



Ryc.3: Względny rozkład MA i UP/C w moczu psów

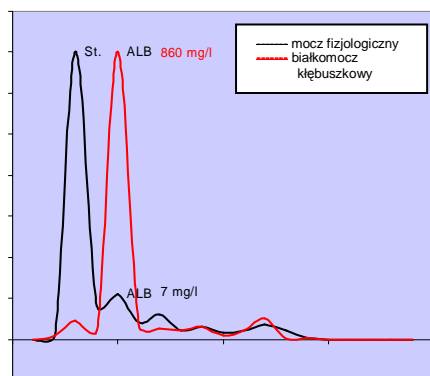
Jednak ze względu na niską swoistość mikroalbuminy nie są dobrym parametrem diagnostycznym, co potwierdzają badania przeprowadzone na zdrowych zwierzętach, gdyż poziom albumin w moczu - podobnie jak u ludzi - może wzrastać wskutek wysiłku fizycznego. Z tego względu badanie poziomu mikroalbumin powinno ograniczać się jedynie do wyszczególnionych poniżej schorzeń, tak aby na podstawie uzyskanych informacji można było ewentualnie zmienić leczenie i prognozę.

Do schorzeń tych należą cukrzyca, nadciśnienie, neoplazje, ale również chroniczne stany zapalne i infekcje (zapalenie jamy ustnej, zakażenia nicieniem *Dirofilaria immitis*, erlichioza, leiszmanioza, borelioza). W ich przypadku badanie poziomu mikroalbumin umożliwia wczesne wykrycie uszkodzeń nerek.

Stosunek białka w moczu do kreatyniny (UP/C) służy ilościowemu oznaczeniu białkomoczu. Ponieważ u zwierząt w przeciwieństwie do ludzi dobowe oznaczenie białka w moczu nie jest praktykowane, określa się stosunek białka w moczu do kreatyniny. Wydalanie kreatyniny utrzymuje się mniej więcej na stałym poziomie, co umożliwia uzyskanie porównywalnie miarodajnej informacji o tym wskaźniku.

Elektroforeza białka w moczu dostarcza informacji umożliwiających klasyfikację wydalanych białek. Oznaczenie składu białek umożliwia określenie patogenezы białkomoczu, a tym samym precyzyjne zdefiniowanie terapii i prognozy. W przypadku zmian we wzorze białek uzyskana informacja jest bardzo rzetelna, ponieważ elektroforeza charakteryzuje się wysokim stopniem swoistości, a prawdopodobieństwo uzyskania nieprawidłowego wyniku pozytywnego jest znikome. Trudniejsza jest jednak kwantyfikacja stadium choroby. Poza tym prawidłowy wzór białek nie wyklucza wcale zaburzeń filtracji kłębuszkowej.

Selektywny białkomocz kłębuszkowy polega na tym, że wydalone są jedynie albuminy. Błona podstawna kłębuszka pełni funkcję elektrycznej siatki. Ze względu na swoje rozmiary (ok. 67 kDa) albuminy ulegająby swobodnej filtracji, czemu zapobiega jednak ich wysoki ładunek ujemny. Zapora ta przestaje działać w przypadku hiperglikemii, nadciśnienia oraz uszkodzeń tkanki śródbłonkowej. Selektwna utrata albumin może pojawiać się na przykład we wczesnym stadium nefropatii nadciśnieniowej lub cukrzycowej, a także w początkowym stadium chorób autoimmunologicznych dotykających również nerki.

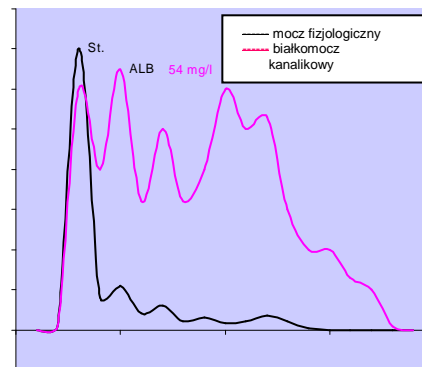


Ryc.4: Elektroforeza moczu i względna utrata albumin

Jeżeli oprócz albumin w moczu występuje także immunoglobulina G i mikroglobulina, mamy do czynienia z nieselektywnym białkomoczem kłębuszkowym. Może on wskazywać na postępujący przebieg choroby. Przyczyną może być m.in. ostre zapalenie kłębuszków, toczeń układowy, a także zaawansowane nefropatie o podłożu nadciśnieniowym i cukrzycowym.

Predyspozycje do glomerulopatii dziedzicznych obserwuje się u psów takich ras jak doberman pinczer, samojed, rottweiler, greyhound, terier pszeniczny, bulterier i berneński pies pasterski. W przypadku dziedzicznej nefropatii typowej dla angielskich cocker-spanieli, podobnie jak w przypadku szeregu innych chorób o podłożu genetycznym, dostępne są odpowiednie testy genetyczne. Owa postępująca choroba wywołwana jest przez defekt kolagenu typu IV (defekt struktury błony podstawnej kłębuszków) i dziedziczona jest w trybie autosomalnie recesywnym. Objawy kliniczne występują po upływie szóstego miesiąca życia lub w drugim roku życia.

Białkomocz kanalikowy jest skutkiem zmniejszonej resorpcji zwrotnej niskomolekularnych białek (α -1-mikroglobulina, cystatyna) niemożliwych do wykrycia metodami suchej chemii.



Ryc.5.: Elektroforeza moczu i względny białkomocz kanalikowy

Przyczyną białkomoczu kanalikowego może być śródmiąższowe lub odmiedniczkowe zapalenie nerek, nefropatie w wyniku stosowania środków przeciwbólowych oraz nefropatie wywołane intoksykacją kanalików nerkowych.

Istotną przyczyną kanalikowej utraty białek może być także zespół Fanconiego przejawiający się centralnym zaburzeniem gospodarki wapniowo-fosforanowej. Objawiająca się w wyniku schorzenia hiperkalcemia prowadzi do wapnicy nerkowej.

Objawy kliniczne białkomoczu kanalikowego mogą występować również w przypadku niezaburzonej lecz niedostatecznej resorpcji zwrotnej. Jeżeli poziom białka w osoczu przekroczy wartość 90 g/l, prowadzi to do białkomoczu wskutek przeciążenia procesu resorpcji zwrotnej (chroniczne stany zapalne np. w przebiegu zakaźnego zapalenia otrzewnej u kotów, erlichiozy czy leiszmaniozy).