

# Oznaczanie klirensu egzogennej kreatyniny w praktyce klinicznej u psów

PAWEŁ JONKISZ, ANNA KUZIEMSKA\*, WOJCIECH HILDEBRAND

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów  
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

\*Gabinet Weterynaryjny, ul. Partyzantów 12 D, 51-672 Wrocław

Jonkisz P., Kuziemska A., Hildebrand W.

## Estimation of exogenous creatinine clearance in dogs in clinical practice

### Summary

The aim of the study was to prove whether the estimation of exogenous creatinine clearance is useful in clinical practice. Experiments were carried out on 12 dogs of various breeds, aged from 2 to 15 years, both male and female. The dogs were divided into three groups: healthy dogs (A), dogs with suspected kidney insufficiency (B) and dogs with diagnosed kidney insufficiency (C). The dogs were given creatinine intravenously. Based on the creatinine elimination rate clearance was determined. The value of clearance was within reference norms in the case of dogs from group A, while it was lowered in dogs from group C. In group B two dogs were found to have clearance within the reference value, proving proper glomerular filtration. The other two dogs in this group had a lowered clearance value confirming the diagnosis of kidney insufficiency. The evaluation of kidney filtration function using exogenous creatinine clearance was confirmed as an efficient and useful method, especially for classification of latent kidney insufficiency in animals.

**Keywords:** clearance, creatinine, dog

Główną drogą wydalania wody i rozpuszczonych w niej substancji z organizmu są kłębuszki nerkowe, gdzie dokonuje się wybiórczy proces filtracji osocza. Wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR – glomerular filtration rate) zależy od sił napędowych przepychających osocze przez filtr kłębuszkowy, a także od wielkości powierzchni filtracyjnej (pochodna ilości kłębuszków nerkowych) i jej stanu. W granicach autoregulacji warunkują ją siły Starlinga, przepływ krwi oraz wartość współczynnika przepuszczalności hydraulicznej ścian włosniczek. Siłami napędowymi przesączania są: ciśnienie hydrostatyczne krwi we włosniczkach kłębuszka i ciśnienie onkotyczne w przestrzeni Bowmana. Przesączaniu przeciwdziałają ciśnienie onkotyczne białek osocza (rosnące w miarę zmniejszania się objętości w wyniku filtracji) i ciśnienie hydrostatyczne w przestrzeni Bowmana (7, 13).

Dla określenia sprawności funkcji nerek w medycynie człowieka stosuje się badania czynnościowe, do których należą, między innymi, testy czynnościowe kłębuszków i cewek nerkowych. Oceny nerkowego przepływu krwi (RBF – renal blood flow) i GFR dokonuje się za pośrednictwem wskaźników oczyszczania nerkowego – klirensów.

Klirens jest wartością, która określa objętość osocza całkowicie oczyszczonej z danej substancji, w jednostce czasu. Markerem filtracji kłębuszkowej powinna być substancja egzo- lub endogenna wydalana wyłącznie przez kłębuszki nerkowe (nie wydalana w kanalikach i nie podlegająca resorpcji zwrotnej). W przypadku substancji endogennej jej produkcja powinna być ciągła i na stałym poziomie, powinna ona również być dobrze i całkowicie dystrybuowana w organizmie. Nie powinna ulegać

rozkładowi lub interakcji z innymi składnikami moczu albo osocza i nie powinna wiązać się z białkami. Marker egzogeny powinien być bezpieczny i łatwy w podaniu (12).

Substancją spełniająca prawie wszystkie te warunki jest inulina (polimer fruktozy), jednak ze względu na koszt i pracochłonność metod analitycznych jej klirens oznacza się obecnie tylko w badaniach naukowych (4, 6, 10, 13). W warunkach klinicznych użycie inuliny dla określenia filtracji kłębuszkowej ograniczone jest również np. u chorych na cukrzycę lub będących po przeszczepie nerek.

Użytecznym i dającym zadowalające wyniki, a zarazem stosunkowo prostym w wykonaniu i niedrogim badaniem jest oznaczenie klirensu kreatyniny, co powoduje, iż może być ono używane w praktyce klinicznej do oznaczenia GFR.

Kreatynina jest produktem defosforylacji fosfokreatyny w mięśniach i spontanicznej, nieodwracalnej, nieenzymatycznej dehydratacji kreatyny produkowanej w wątrobie z aminokwasów. Ilość produkowanej w organizmie kreatyniny jest stała osobniczo, poziom jej zależy od masy mięśniowej i aktywności zwierzęcia, nie zależy natomiast od diety. Endogenna produkcja kreatyniny waha się na poziomie  $380 \pm 45 \mu\text{mol/kg/dzień}$  u zdrowego psa rasy beagle (1). Zarówno produkowana endogenicznie jak i podawana egzogenicznie kreatynina krąży w całkowitej objętości wody w organizmie. Oznaczano ją w surowicy, osoczu i moczu, jak również w płynie z jamy otrzewnej, płynie stawowym i popłuczynach z drzewa oskrzelowego (1). Nie ulega ona rozkładowi ani nie jest też wykorzystywana w reakcjach metabolicznych w organizmie (11, 14). Kreatynina filtrowana jest w kłębuszkach nerkowych,

spełnia całkowicie warunek reabsorpcji i prawie całkowicie warunek braku wydzielania kanalikowego. To śladowe wydzielanie kanalikowe sprawia, że wartość klirensu kreatyniny ( $Cl_{cr}$ ) jest o około 10% wyższa od wartości klirensu inuliny ( $Cl_{in}$ ) (7). Najczęściej do oznaczenia stężenia kreatyniny stosuje się modyfikację metody Jaffego (15).

W medycynie człowieka dla określenia klirensu kreatyniny endogennej stosuje się dobową zbiórkę moczu. Na podstawie wartości poziomu kreatyniny w moczu i w surowicy oraz objętości zebranego moczu oblicza się klirens ( $Cl_{cr}$ ) ze wzoru:

$$Cl_{cr} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}}$$

gdzie:  $U_{cr}$  – stężenie kreatyniny w moczu w mg%,  $V$  – objętość moczu w ml/min.,  $P_{cr}$  – stężenie kreatyniny w osoczu.

Podobne badanie wykonać można również u psów (2, 3, 5). Wymaga ono jednak przeprowadzenia dobowej zbiórki moczu ze szczególną dbałością o prawidłowe zmierzenie jego objętości. Stwarza to pewne trudności i tym samym obniża przydatność badania w weterynarii, a szczególnie w praktyce klinicznej. Alternatywną metodą oznaczenia GRF u psów jest oznaczenie klirensu egzogennej kreatyniny (3).

Głównym założeniem testu jest jednokrotne podanie dożylnie kreatyniny i następnie kilkakrotnie, w określonych odstępach czasu, pomiar jej stężenia w surowicy. Można oszacować wielkość filtracji kłębuszkowej, obserwując szybkość eliminacji kreatyniny, przy założeniu, że produkcja endogennej kreatyniny jest na stałym poziomie i jednocześnie przy znanej ilości podanej kreatyniny. W takim przypadku, aby obliczyć klirens, można posłużyć się wzorem:

$$Cl = \frac{M}{AUC}$$

gdzie:  $M$  – ilość wprowadzonej substancji,  $AUC$  (area under the curve) – pole pod krzywą zależności stężenie–czas (8).

Zakres wartości referencyjnych klirensu kreatyniny dla psa mieści się w granicach 2-5 ml/min./kg m.c. (9).

Celem badań było wykazanie przydatności w praktyce klinicznej oznaczania klirensu egzogennej kreatyniny u psów należących do grupy podwyższonego ryzyka upośledzenia filtracji kłębuszkowej lub wykazujących odchylenia od wartości referencyjnych poziomów mocznika i kreatyniny. Określono również relacje pomiędzy poziomem mocznika i kreatyniny, i faktycznym klirensem kreatyniny w osoczu.

### **Materiał i metody**

Badanie przeprowadzono na 12 psach różnych ras, obu płci, w wieku od 2 do 15 lat, hospitalizowanych w Klinice Chorób Psów i Kotów przy Katedrze Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych AR we Wrocławiu. Psy podzielono na 3 grupy (A, B, C). Kryterium podziału były informacje uzyskane w wywiadzie, wyniki przeprowadzonych badań klinicznych, laboratoryjnych i dodatkowych badań obrazowych.

Grupę pierwszą (A) stanowiły 4 psy różnych ras, w wieku między 2 a 7 lat, samce i samice. Psy w badaniu klinicznym nie wykazywały objawów chorobowych, wcześniej nie chorowały i nie były poddane zabiegom chirurgicznym. Były one regularnie odrobaczane i szczepione szczepionkami poliwalentnymi. Zwierzęta te uznano za zdrowe. W przeszłości nie były one narażone na działanie czynników potencjalnie nefrotoksycznych.

Grupę drugą (B) stanowiły 4 psy, różnych ras, w wieku między 8 a 13 lat, samce i samice. Psy te w przeszłości były ekspozowane na czynniki potencjalnie nefrotoksyczne (liczne zabiegi chirurgiczne, długotrwałe terapie antybiotykowe), występowały u nich braki apetytu, biegunki i wymioty, poliuria, polidypsja. Przeprowadzono szczegółowe badanie kliniczne, które nie wykazało u zwierząt objawów chorobowych. Ogólne badanie moczu wykazywało nieznaczne obniżenie ciężaru właściwego i białkomocz. W obrazie USG nerki miały cechy hypoechogenności i zatarcia struktury. Wartości wyników badań biochemicznych i morfologicznych krwi pobranej od psów grupy B mieściły się w zakresach wartości referencyjnych.

Grupę trzecią (C) stanowiły 4 psy, różnych ras, w wieku między 7 a 15 lat, samce i samice. Podobnie jak w grupie B, w przeszłości były one narażone na działanie czynników nefrotoksycznych. Wyniki badań laboratoryjnych biochemicznych i morfologicznych krwi oraz badań obrazowych nerek wskazywały na uszkodzenie miąższu nerek. U zwierząt tych rozpoznana została niewydolność nerek.

Zwierzęta hospitalizowano na czas badania. 24 godziny przed wykonaniem badania i podczas jego trwania stosowano dietę głodową; zwierzęta miały stały dostęp do wody. W trakcie prowadzenia badania ograniczono zwierzętom ruch, w celu zminimalizowania produkcji endogennej kreatyniny. W dniu przeprowadzania testu psy poddawane były szczegółowemu badaniu klinicznemu i ważeniu. Od psów pobierano krew do badań, w której oznaczano poziom mocznika, kreatyniny, białka całkowitego i morfologię, a następnie podawano w bolusie kreatyninę. Do badania użyta została kreatynina w postaci bezwodzianu kreatyniny ( $C_4H_7N_3O$ ) w dawce 50 mg/kg m.c., którą rozpuszczano w 0,9% NaCl w stosunku 1 mg kreatyniny na 0,15 ml roztworu chlorku sodu. Roztwór przygotowywano *ex tempore*. Płyn stosowany do rozpuszczenia kreatyniny podgrzewano do temperatury około 38°C. Kolejne próbki krwi do oznaczenia kreatyniny pobierano sześciokrotnie w godzinnych odstępach czasu.

Klirens wyliczany był przy pomocy programu Creatinine Clearance Calculator udostępnionego przez firmę Royal Canin.

### **Wyniki i omówienie**

Przygotowanie i przeprowadzenie testu nie jest kłopotliwe i jednocześnie dobrze tolerowane przez zwierzęta. Zarówno podanie kreatyniny, jak i kolejne pobrania próbek do badań nie wywoływały u zwierząt stresu. U niektórych psów obserwowano umiarkowaną reakcję niepokoju, co jednak nie miało wpływu na przebieg doświadczenia. Badanie nie wywołało negatywnego wpływu na stan kliniczny zwierzęcia, nie obserwowano pogorszenia samopoczucia ani innych niepożądanych objawów.

Wyniki badań biochemicznych i morfologicznych krwi wykonanych u psów zdrowych w grupie A mieszczą się w zakresie wartości referencyjnych (tab. 1). W przypadku tej grupy wartości wyliczonego klirensu kreatyniny wyniosły od 3,9 do 5,0 ml/min./kg m.c. Zwierzęta w tej grupie cechowały się prawidłową filtracją kłębuszkową.

Tab. 1. Wyniki badań morfologicznych i biochemicznych krwi psów grupy A

Oznaczone parametry	Nr psa				Wartości referencyjne	
	1	2	3	4		
Masa psa (kg)	20,0	10,0	9,0	22,0		
Podana kreatynina (mg)	1000	500	450	1100		
Kreatynina (μmol/l)	94	64	93	88	88-159	
Klirens (ml/min./kg m.c.)	5,0	4,8	3,9	3,9	2-5	
Mocznik (mmol/l)	3,6	3,1	8,8	8,6	3,3-8,9	
Białko całkowite (g/l)	57	57	56	55	48-78	
Leukocyty (G/l)	10,3	14,8	9,2	8,2	7,0-15,0	
Erytrocyty (T/l)	6,22	5,98	8,87	7,20	5,5-8,9	
Hemoglobina (mmol/l)	9,5	8,7	11,6	10,2	7,5-11,8	
Hematokryt (l/l)	0,438	0,400	0,497	0,428	0,37-0,55	
Mocz	masa właściwa	1,028	1,022	1,028	1,032	1,015-1,045
	pH	6,5	6,0	6,0	6,0	5,5-7,0
	białko	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

U psów zakwalifikowanych do grupy B, podejrzanych o chorobę nerek, wykonane wcześniej badania laboratoryjne i obrazowe jednoznacznie nie potwierdzały diagnozy. W dwóch przypadkach wyliczony klirens kreatyniny mieścił się w zakresie wartości referencyjnych (tab. 2, psy nr 1 i 3), w kolejnych dwóch klirens był poniżej wartości referencyjnych (psy nr 2 i 4), co świadczy o upośledzonej filtracji kłębuszkowej w tych przypadkach.

U psów z grupy C wartości badań laboratoryjnych znacznie odbiegały od wartości referencyjnych. W tych przypadkach wartości wyliczonego klirensu kreatyniny wynosiły poniżej 1,9 ml/min./kg m.c., co potwierdziło upośledzenie filtracji kłębuszkowej, wskazujące na uszkodzenie struktury budowy morfologicznej nerek.

Tab. 3. Wyniki badań morfologicznych i biochemicznych krwi psów grupy C

Oznaczone parametry	Nr psa				Wartości referencyjne	
	1	2	3	4		
Masa psa (kg)	26,5	17,5	56,0	8,0		
Podana kreatynina (mg)	1325	875	2800	400		
Kreatynina (μmol/l)	763	474	370	650	88-159	
Klirens (ml/min./kg m.c.)	1,7	1,7	1,9	1,5	2-5	
Mocznik (mmol/l)	60,1	46,5	24,4	65,4	3,3-8,9	
Białko całkowite (g/l)	62	53	61	54	48-78	
Leukocyty (G/l)	12,0	7,5	8,5	13,2	7,0-15,0	
Erytrocyty (T/l)	4,67	2,82	6,07	3,20	5,5-8,9	
Hemoglobina (mmol/l)	7,3	4,6	8,6	4,7	7,5-11,8	
Hematokryt (l/l)	0,348	0,207	0,414	0,260	0,37-0,55	
Mocz	masa właściwa	1,010	1,012	1,013	1,012	1,015-1,045
	pH	7,0	6,5	7,0	7,0	5,5-7,0
	białko	(śląd)	(++)	(+++)	(+++)	(-)

Tab. 2. Wyniki badań morfologicznych i biochemicznych krwi psów grupy B

Oznaczone parametry	Nr psa				Wartości referencyjne	
	1	2	3	4		
Masa psa (kg)	46,5	6,7	27,0	12,5		
Podana kreatynina (mg)	2325	335	1350	625		
Kreatynina (μmol/l)	145	170	150	180	88-159	
Klirens (ml/min./kg m.c.)	4,7	1,9	3,8	1,9	2-5	
Mocznik (mmol/l)	4,0	8,0	7,3	8,8	3,3-8,9	
Białko całkowite (g/l)	63	67	65	53	48-78	
Leukocyty (G/l)	7,0	14,2	9,2	12,0	7,0-15,0	
Erytrocyty (T/l)	7,57	7,44	8,20	5,80	5,5-8,9	
Hemoglobina (mmol/l)	11,5	11,9	10,5	7,9	7,5-11,8	
Hematokryt (l/l)	0,559	0,538	0,430	0,390	0,37-0,55	
Mocz	masa właściwa	1,015	1,013	1,013	1,017	1,015-1,045
	pH	6,0	6,5	6,5	6,5	5,5-7,0
	białko	(+)	śląd	(+)	(+)	(-)

## Wnioski

1. Ocena GFR na podstawie wyznaczenie klirensu egzogennej kreatyniny jest skuteczną i przydatną metodą diagnostyczną w nefrologii weterynaryjnej.

2. Metoda ta wydaje się niezwykle przydatna i użyteczna do kwalifikowania pacjentów, w odniesieniu do których istnieją wątpliwości diagnostyczne, będących w stanie utajonej niewydolności nerek.

## Piśmiennictwo

- Braun J. P., Lefebvre H. P., Watson A. D. J.: Creatinine in the dog: a review. *Vet. Clin. Pathol.* 2003, 32, 162-179.
- Brown S. A., Finco D. R., Boudinot F. D., Wright J., Taver S. L., Cooper T.: Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1996, 57, 105-110.
- Brown S. A.: Evaluation of single – injection method for estimating glomerular filtration rate in dogs with reduced renal function. *Am. J. Vet. Res.* 1994, 55, 1470-1473.
- Finco D. R., Brown S. A., Crowell W. A., Barsanti J. A.: Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *Am. J. Vet. Res.* 1991, 52, 1029-1032.
- Finco D. R., Tabaru H., Brown S. A., Barsanti J. A.: Endogenous creatinine clearance measurement of glomerular filtration rate in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1993, 54, 1575-1578.
- Janiak T., Nicpoń J.: Clearance u PAH i inuliny u psów oznaczonych jednocześnie pośrednią metodą Bettgego. *Medycyna Wet.* 1973, 29, 416-418.
- Książek A., Rutkowski B.: *Nefrologia*. Czelej, Lublin 2004.
- Larsen R.: *Anestezjologia*. Urban&Partner, Wrocław 2003.
- Morgan R. V., Bright R. M., Swartout M. S.: *Handbook of Small Animal Practice*. Saunders Company, Philadelphia 2003.
- Nicpoń J.: Półokres (T/2) wydalania kwasu paraaminohipurowego (PAH) i inuliny u owiec i psów zdrowych oraz w niewydolności nerek. *Weterynaria*, Wrocław 1976, 119, 116-124.
- O'Connell J. M. B., Romeo J. A., Mudge G. H.: Renal tubular secretion of creatinine in the dog. *Amer. J. Physiol.* 1962, 203, 985-990.
- Orłowski T.: *Choroby nerek*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1992.
- Traczyk Z.: *Diagnostyka czynnościowa człowieka*. Fizjologia stosowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1992.
- Watson A. D. J., Lefebvre H. P., Concordet D.: Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, 16, 22-23.
- Wyss M., Kaddurah-Doauk R.: Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* 2000, 80, 1107-1213.

Adres autora: dr Paweł Jonkisz, ul. Kosynierów Gdyńskich 91/4, 51-687 Wrocław; e-mail: jonkisz@wp.pl