

Jak mierzyć czynność nerek u noworodka



Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii WUM

Czynność nerek

- **Stężenie kreatyniny**
- **Stężenie cystatyny C**
- **GFR (glomerular filtration rate)**
Przesączanie kłębuszkowe (ml/min/1,73 m²)
- **Klirens inuliny, iohexolu**



- **Złotym standardem w określaniu klirensu jest oznaczanie stężenia substancji całkowicie filtrowanej, która nie ulega sekrecji ani reabsorpcji przez cewki**
- **Klirens inuliny – idealny, jednak metodycznie pracochłonny, wymaga wlewu inuliny**
- **Klirens kreatyniny – endogenna substancja, ulega sekrecji w kanalikule**
- **Cystatyna C**

Dziecko to nie mały dorosły
Noworodek to nie małe dziecko

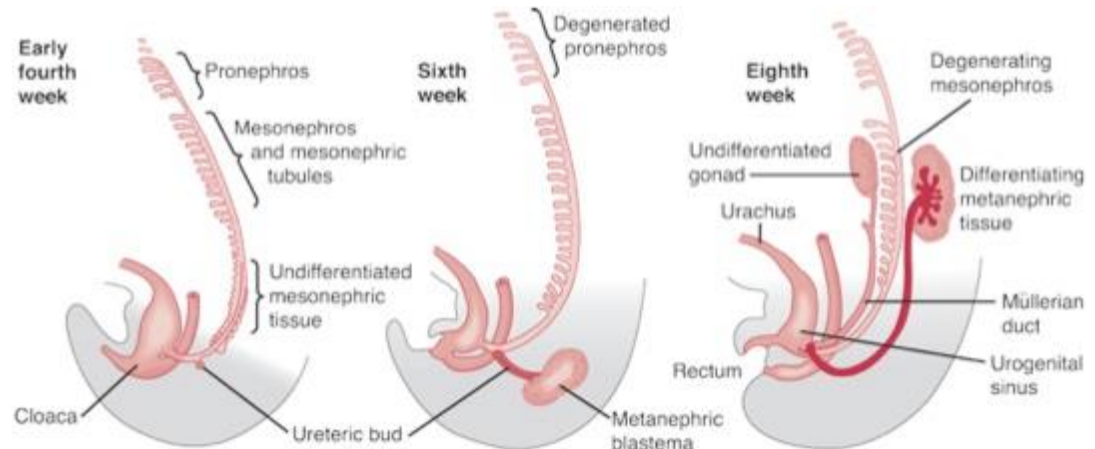
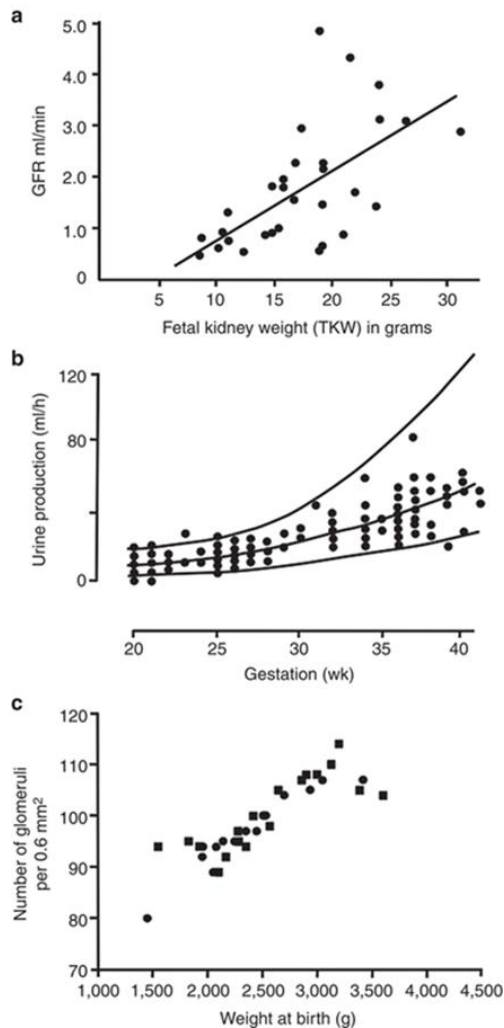


Trudności

- **DZM moczu???**
- **Porcja moczu: brak norm dla noworodków i wcześniaków**
- **Trudności z uzyskaniem próbki krwi**
- **Szybki przyrost masy ciała wpływa na wartości biomarkerów**
- **Kreatynina zależy od masy ciała**
- **Nerki dojrzewają**

Embriologia nerek

- Produkcja moczu 9-10 tydz. ciąży
- Koniec nefrogenezy 35-36 tydz.
- 60% nefronów powstaje w trzecim trymestrze ciąży



Source: Gerard M. Doherty: *CURRENT Diagnosis & Treatment: Surgery, 13th Edition*: <http://www.accessmedicine.com>

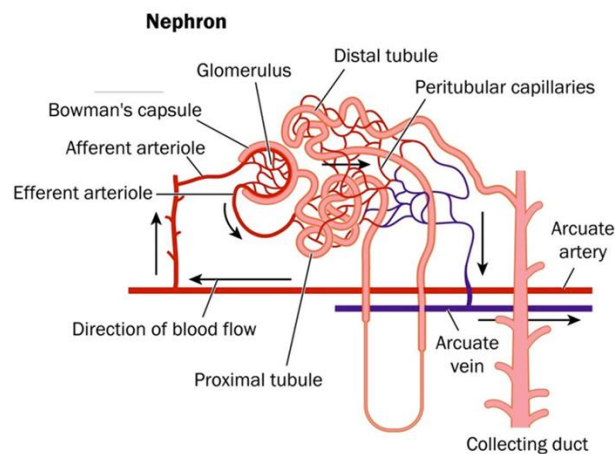
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Odrębności budowy i fizjologii nerek u wcześniaków

- **Masa nerek jest niższa u noworodków urodzonych przedwcześnie; wcześniejsze zakończenie ciąży skutkuje mniejszą liczbą nefronów** (Filler NDT 2012)
- **Noworodki urodzone przedwcześnie są narażone na AKI z możliwością utraty nefronów po urodzeniu**
- **AKI u wcześniaków stanowi ok. 80% AKI u niemowląt** (Schwartz 2009, JASN)

Odrębności budowy i fizjologii nerek u noworodka

- Stopniowy wzrost przepływu przez nerki; nerki noworodka otrzymują 4-8% rzutu serca (dorosły 25%)
- Niedojrzała czynność kanalików nerkowych
- Ograniczona zdolność zagęszczania moczu
- Nadmierna utrata sodu
- Ograniczona zdolność wydalenia jonów wodorowych



GFR jest potrzebny

- **dla rozpoznania niedomogi nerek**
- **dobrania bezpiecznej dawki leków**



Kreatynina

- **Metody oznaczania: Jaffe, metoda enzymatyczna**
- **Potencjalne błędy u noworodków:**
 - **Niska masa mięśniowa**
 - **Zaburzenia odżywiania i nawodnienia**
 - **Niesprawna czynność cewek nerkowych**
 - **Wpływ na wynik ma stężenia bilirubiny (metoda Jaffe)**
 - **Przechodzi przez łożysko (w pierwszych dniach odzwierciedla kreatyninę matki)**

Cystatyna C

Tabela norm cystatyny

wiek	Cystatyna (mg/l)
wcześnieiki	1,34-2,57
noworodki	1,36-2,23
8-12 mies.	0,75-1,87

(Harmoinen Ped Nephrol 2000)

Zalety

Produkowana na stałym poziomie
Niezależna od masy ciała i płci
Filtrowana bez sekrecji cewkowej

Wady

Droższa od kreatyniny
Wzrasta: w zakażeniach,
ch.tarczycy, cukrzycy, po podaniu
sterydów

Kreatynina vs cystatyna C

Table 4 - Levels of cystatin C and creatinine.

		Cystatin C (mg/L)	Creatinine (mg/dl)
Mother		1.00 ± 0.20	0.63 ± 0.15
NB	Day-0	1.70 ± 0.26	0.63 ± 0.15
	Day-3	1.51 ± 0.19	0.48 ± 0.16
	Day-7	1.54 ± 0.15	0.37 ± 0.10
	Day-28	1.51 ± 0.15	0.26 ± 0.05

Data presented as mean ± standard deviation.

Creatinine: mother X Day-0, $p = 0.545$; Day-0 X Day-3, $p = 0.007$; Day-3 X Day-7, $p = 0.002$; Day-7 X Day-28, $p < 0.001$.

Cistatina C: mother X Day-0, $p < 0.001$; Day-0 X Day-3, $p = 0.004$; Day-3 X Day-7, $p = 0.419$; Day-7 X Day-28, $p = 0.455$.

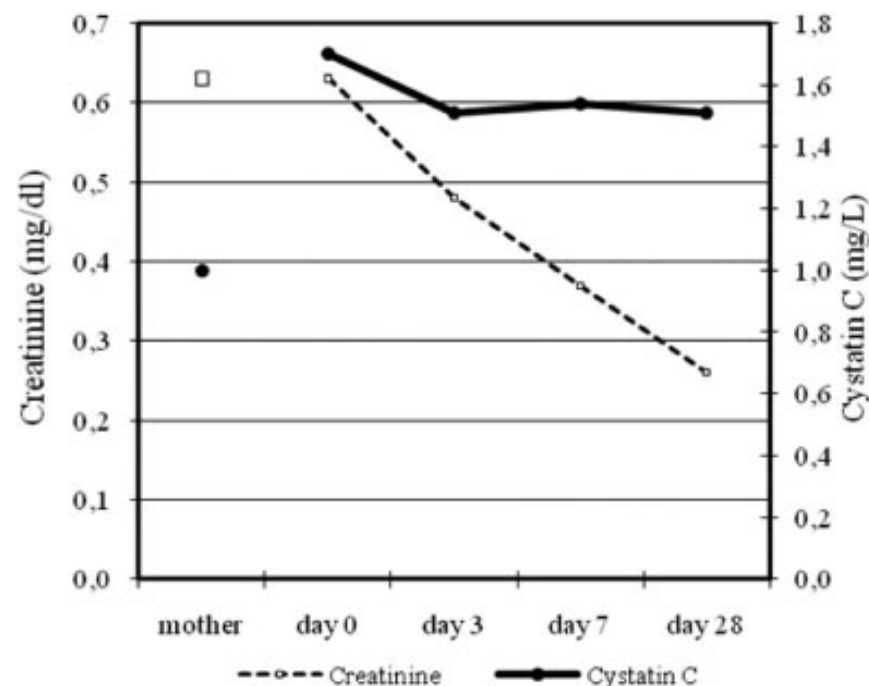


Figure 2 - Mean values of mother creatinine and cistatina C at birth and the newborn during the 1st month of life.

GFR w oparciu o kreatyninę

- Schwartz 1976 (186 dzieci) Pediatrics

$GFR = 0,55 \times \text{wzrost(cm)} / s \text{ kreat. (mg/dl)}$ kreat. metodą Jaffe

- Korekta dla płci i wieku,
- **$k = 0.33$ u wcześniaków**
- **$k = 0.45$ u noworodków urodzonych o czasie do 1 r.ż.**
- $k = 0.55$ u dzieci do 13 lat
- $k = 0.70$ u nastoletnich chłopców
- Ograniczenie: zawyżona wartość GFR

GFR w oparciu o kreatyninę

- Schwartz 2009 JASN (349 dzieci , wiek 1-16 lat)

$GFR = 36,5 \times \text{wzrost (cm)} / \text{kreat. (umol/l)}$

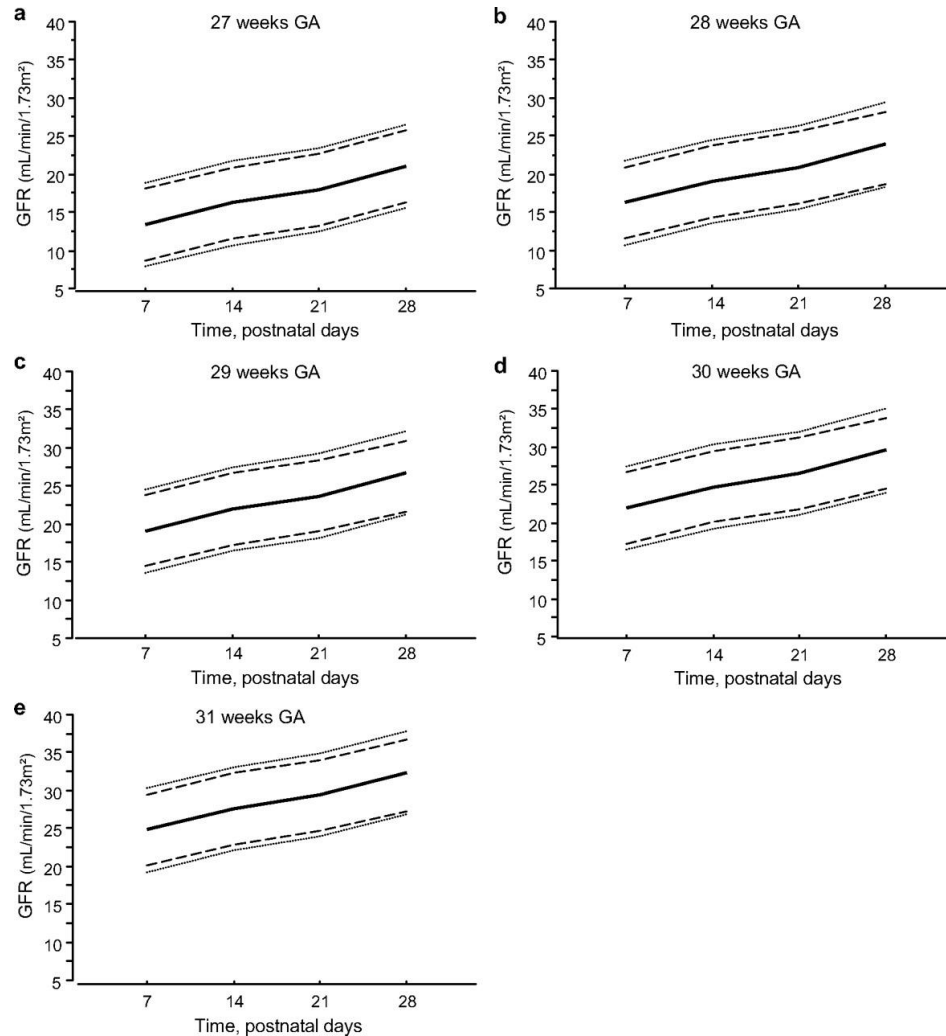
$GFR = 0,413 \times \text{wzrost (cm)} / \text{kreat. (mg/dl)}$

kreatynina metoda enzymatyczną

- Wady: kohorta 61% chłopcy, 69% rasa kaukaska, mediana klirensu iohexolu 41 ml/min/1,73m², 10% białkomocz nerczycowy

GFR reference values in very preterm newborns.

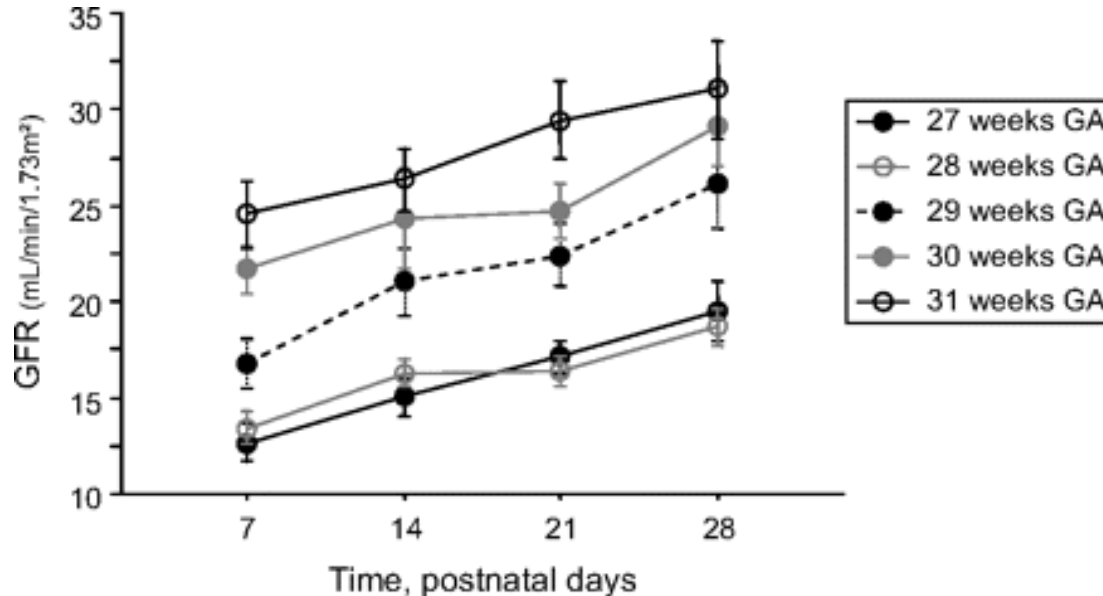
- 275 noworodków (w tym 146 bez czynników ryzyka)
- 27-31 hbd
- 7 dzień 7,9-30,3
- 14 dzień 10,7-33,1
- 21 dzień 12,5-34,9
- 28 dzień 15,5-37,9 ml/min/1,73 m²



Rachel Vieux et al. Pediatrics 2010;125:e1186-e1192

GFR u wcześniaka

- 7 dzień $GFR = -63,57 + 2,85 \times \text{wiek ciążowy}$
- 14 dzień $GFR = -60,75 + 2,85 \times \text{wiek ciążowy}$
- 21 dzień $GFR = -58,97 + 2,85 \times \text{wiek ciążowy}$
- 28 dzień $GFR = -55,93 + 2,85 \times \text{wiek ciążowy}$



Reference	GA, wk	n	GFR (mL/min/70 kg or per 1.73 m²)
Montini et al 2001	28-34	14	56.2 (36.4→101)
van den Anker et al 1995	<28	26	46.9 ± 8
	28-32	76	58.8 ± 11
	32-37	42	67.9 ± 13
Coulthard et al 1983	26-40	40	58.8 (28→113)
van der Heijden et al 1988	27-36	35	67.7 ± 15
Wilkins 1992	25-33	39	49 (32→67)
Guignard et al 1975	32-40	12	54 ± 16
Haenggli et al 1999	40	16	53 ± 6
GFR studies with inulin in infants (1975→2001)	33 ± 4	302	Average 57.5 ± 8
GFR studies with inulin with individual points	30 ± 3	107	Average 58.8 ± 14

GFR oparty o cystatynę

Filler : $eGFR = 91.62 \times (CysC)^{-1.123}$

Zappitelli $eGFR = 75.94 \times (CysC)^{-1.170}$

CKiD-2012, by Schwartz: $eGFR = 70.69 \times (CysC)^{-0.931}$

Dorum: $eGFR = 74.835 / CysC^{1/0,75}$.

Przesączanie kłębuszkowe (GFR) wyliczone na podstawie klirensu inuliny u dzieci w różnym wieku.

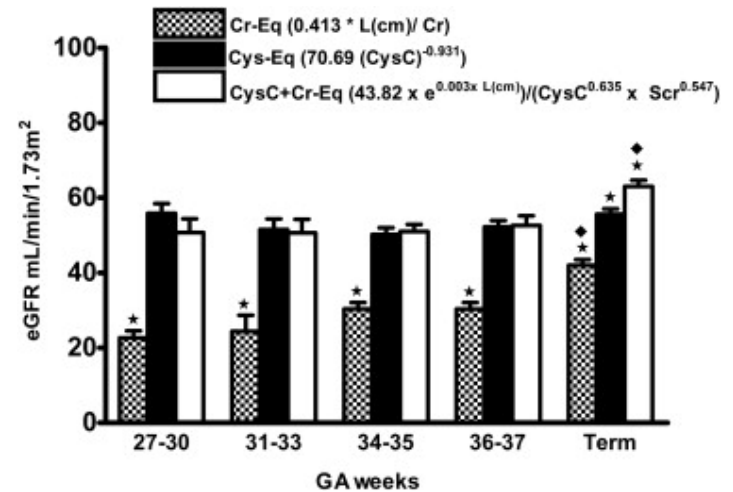
Wcześnieźniaki		GFR ml/min/1,73 m ² Dzieci urodzone o czasie	
1-7 dni	18,7±5,5	1-3 dni	20,8 ± 5,0
8-14 dni	35,4 ±13,4	3-4 dni	39,0 ± 15,1
1,5-4 mies.	67,4 ±16,6	4-14 dni	36,8 ± 7,2
		15-19 dni	46,9 ± 12,5
		1-3 mies.	85,3 ± 35,1
		4-6 mies.	87,4 ± 22,3
		7-12 mies.	96,2 ± 12,2
		1-2 lata	105,2 ± 17,3

Guignard JP et al.: Glomerular filtration rate in the first three week of life. J Pediatr 1975; 87: 268-272. . Barnett HL et al.: Influence of postnatal age on kidney function of premature infants. Proc Soc Exp Biol Med 1948; 69: 55-57.

Cystatyna vs kreatynina

Metody

- 60 wcześniaków (<37 hbd)
40 noworodków
- Kreatynina metoda enzymatyczna
- Cystatyna C metodą immunonefelometryczną



TKV objętość nerki = długość × szerokość × głębokość × 0.523.

Obliczono eGFR z uwzględnieniem matematycznego modelu opartego na 6 pracach podających wartości referencyjne dla klirensu inuliny, iohexolu i iotalamatu

Wnioski Cystatyna C jest lepszym markerem do obliczania GRF u wcześniaków niż kreatynina

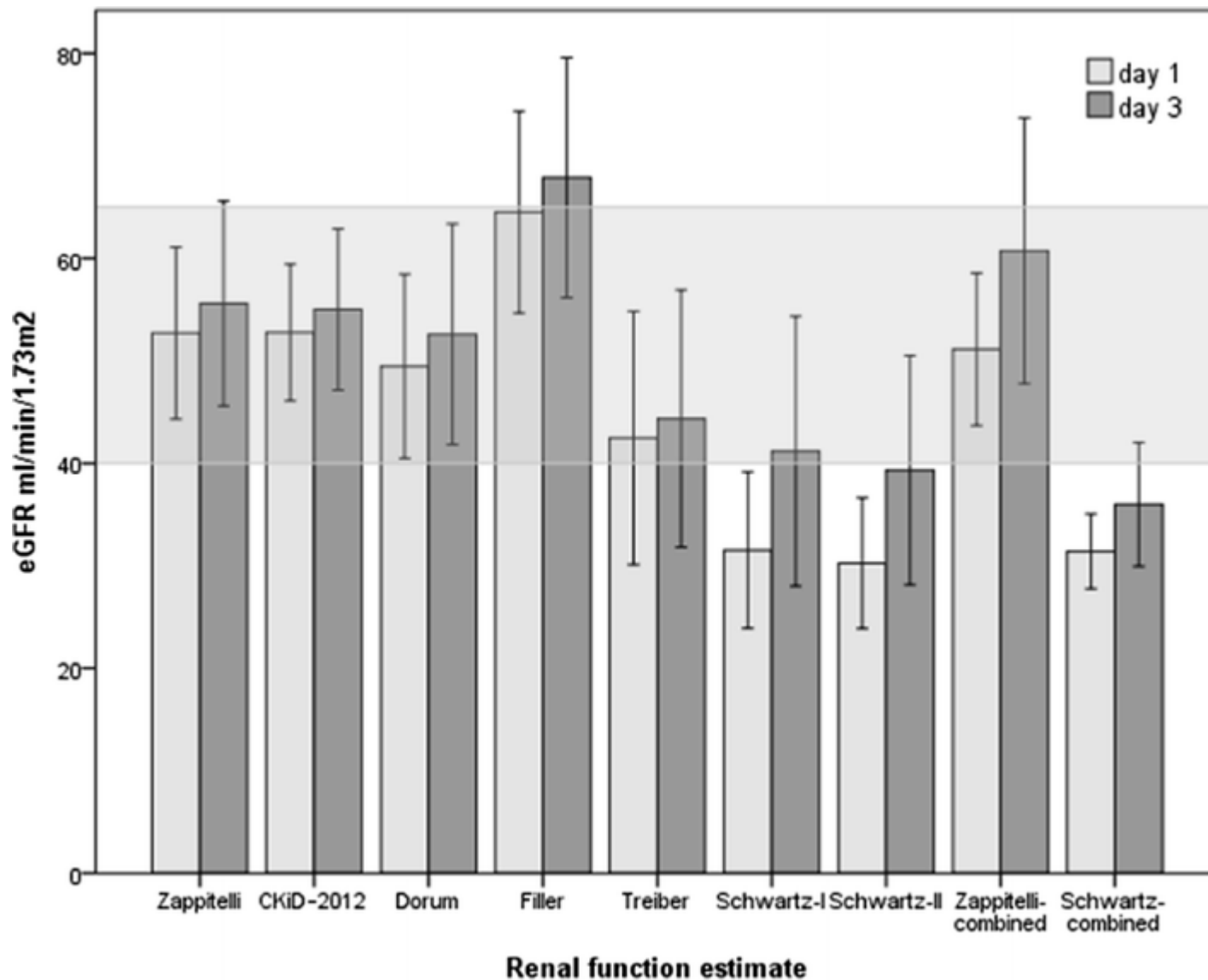
Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, Defreitas M, Edwards-Richards A, Master Sankar Raj V, Chandar J, Duara S, Yasin S, Zilleruelo G. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? J Pediatr. 2014 ;164(:1026-1031

GFR - który wzór

- Cel: analiza porównawcza różnych wzorów eGFR u dzieci po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym dla oceny ryzyka wystąpienia AKI
- 37 dzieci
- Wzory: 3 markerowy Schwartza (wzrost, kreat, cystatyna, BUN, płec) 2009r porównany z st. kreatyniny
- 3 inne wzory
- Wnioski: Prosty i wiarygodny test dla oceny funkcji nerek w badanej grupie **$GFR = 0,413 \times \text{wzrost} / sKreat$**

GFR na bazie Cystatyny C u noworodka

- **50 noworodków z małą masą urodzeniową do wieku (SGA) i 50 z prawidłową masą (AGA)**
- **Stężenie cystatyny C i kreatyniny po urodzeniu i po 3 dniach**
- **SGA: CysC 1.48 ± 0.30 mg/l i 1.38 ± 0.18 mg/l, sCr 67.08 ± 17.62 i 55.62 ± 14.91 μ mol/l (NS vs AGA)**
- **10 % obniżenie masy nerki było związane z 9.3 % wzrostem stężenia CysC**
- **Wzory Schwartza- niedoszacowywały GFR w stosunku do wzorów opartych na CysC .**
- **Treiber M, Pečovnik Balon B, Gorenjak M. A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns. Pediatr Nephrol. 2015 May 9**



Glomerular filtration rate estimate (eGFR) in cord blood (day 1) and 3 days after birth (day 3) in healthy term newborns, compared with neonatal reference, using various formulas. CysC Cystatin C, Cr creatinine, Zappitelli $[75.94 \times \text{CysC}^{-1.170}]$, CKiD-2012 $[70.69 \times \text{CysC}]$, Dorum $[74.835/\text{CysC}]$, Filler $[91.62 \times (\text{CysC})^{-1.123}]$, Own formula $[(\text{Vol-T}/\text{BSA})/\text{cysC}]/1.73]$, Schwartz I $[k \times \text{BL (cm)}/\text{Cr}]$, Schwartz II $[0.413 \times \text{BL (cm)}/\text{Cr}]$, Zappitelli-combined $[(43.82 \times e^{0.003 \times \text{BL(cm)}})/(\text{CysC}^{0.635} \times \text{Cr}^{0.547})]$, Schwartz-combined $[3.98 \times (\text{BL (cm)}/\text{Cr})^{0.456} \times (1.8/\text{CysC})^{0.418} \times (30/\text{BUN})^{0.079}]$. Shaded area Neonatal reference (Cr clearance 40–65 ml/min/1.73 m²)

GFR na bazie Cystatyny C u noworodka

- $$eGFR = [(Vol-T/BSA)/CysC]/1.73$$**

Levels of Cystatin C and creatinine in the AGA and SGA newborns

Variable ^a	SGA (n = 50)	AGA (n = 50)	p
CysC-umb (mg/l)	1.48 ± 0.30	1.39 ± 0.19	0.087
CysC-3 (mg/l)	1.38 ± 0.18	1.34 ± 0.21	0.246
Cr-umb (μmol/l)	67.08 ± 17.62	62.74 ± 12.84	0.163
Cr-3 (μmol/l)	55.62 ± 14.91	50.22 ± 15.23	0.076

Wnioski: Nowy oparty na CysC wzór do obliczania GFR uwzględniający objętość nerek i powierzchnię ciała dziecka wydaje się być wiarygodniejszym od dotychczas stosowanych.



Dziękuję za uwagę