

© О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова, Н.А. Щукина, А.Е. Трандина, 2020  
УДК 616.61-07 : 616.633.495.9

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109

*О.А. Нагибович\*, Д.А. Шипилова, Н.А. Щукина, А.Е. Трандина*

## ПРОБЛЕМЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК НА ОСНОВЕ КРЕАТИНИНА

Научно-исследовательский центр, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

В настоящем обзоре представлены возможности применения креатинина сыворотки, как эндогенного индикатора функционального состояния почек. Проанализированы результаты научных исследований, которые показывают информативность применения этого показателя для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Рассмотрены особенности лабораторных методов определения креатинина сыворотки. Особое внимание уделено сведениям о погрешностях и вариативности измерений стандартизованных методов, полученных в лабораториях разных стран. Помимо физиологических причин, которые делают креатинин сыворотки несовершенным маркером СКФ, существуют аналитические погрешности измерения, которые, в свою очередь, также могут искажать истинные результаты. Поскольку связь между креатинином сыворотки и СКФ является гиперболической, аналитические погрешности будут влиять не только на точность креатинина сыворотки, но и на точность расчетных уравнений на его основе. Внедрение стандартизации рутинных методов измерения сывороточного креатинина по эталонному образцу улучшило оценку СКФ за счет уменьшения смещения результатов измерения креатинина от его истинного значения. Для повышения точности и надежности стандартизованных методов необходимо продолжить исследования в данном направлении. В реальной клинической практике должны учитываться все ограничения и допущения конкретного метода измерения креатинина, чтобы избежать неправильной интерпретации результатов при оценке функциональной способности и стадирования хронической болезни почек. При проспективном наблюдении за конкретным пациентом целесообразно использовать одну и ту же расчетную формулу СКФ и один и тот же метод измерения креатинина сыворотки крови.

**Ключевые слова:** креатинин сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, метод Яффе, ферментативный анализ, стандартизация, аналитическая вариация

*O.A. Nagibovich\*, D.A. Shipilova, N.A. Shchukina, A.E. Trandina*

## PROBLEMS OF QUANTITATIVE ESTIMATION OF EXCRETORY KIDNEY FUNCTION BASED ON CREATININ

Research and development center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

### ABSTRACT

This review presents the possibility of using serum creatinine as an endogenous indicator of the functional state of the kidneys. The results of scientific research are analyzed, which shows the information content of the use of this indicator for assessing glomerular filtration rate (GFR). The features of laboratory methods for determining serum creatinine are considered. Particular attention is paid to information about the errors and variability of measurements of standardized methods obtained in laboratories of different countries. In addition to the physiological reasons that make serum creatinine an imperfect marker for GFR, there are analytical measurement errors, which, in turn, can also distort true results. Since the relationship between serum creatinine and GFR is hyperbolic, analytical errors will affect not only the accuracy of the calculation equations based on it. The introduction of standardization of routine methods for measuring serum creatinine from a reference sample improved the assessment of GFR by reducing the bias of the results of measuring creatinine from its true value. To increase the accuracy and reliability of standardized methods, it is necessary to continue research in this direction. In real clinical practice, all the limitations and assumptions of a specific method of measuring creatinine should be taken into account in order to avoid incorrect interpretation of the results when assessing the functional ability and staging of chronic kidney disease. For prospective observation of a specific patient, the same GFR calculation formula and the same method for measuring serum creatinine should be used.

**Keywords:** serum creatinine, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, Jaffe method, enzymatic analysis, standardization, analytical variation

Для цитирования: Нагибович О.А., Шипилова Д.А., Щукина Н.А., Трандина А.Е. Проблемы количественной оценки экскреторной функции почек на основе креатинина. *Нефрология* 2020;24(4):102-109 doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109

For citation: Nagibovich O.A., Shipilova D.A., Shchukina N.A., Trandina A.E. Problems of quantitative estimation of excretory kidney function based on creatinin. *Nephrology* 2020; 24 (4):102-109 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109

\*Нагибович О.А. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Тел.: 8 (812) 292-32-63; E-mail: olegnagibovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1520-0860

\*Nagibovich O.A. 194044, Russia, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva street, 6G. Phone: 8 (812) 292-32-63; E-mail: olegnagibovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1520-0860

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день основным методом оценки функционального состояния почек является определение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ). По данным Национального почечного фонда, снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 мес и более дает основание для установления диагноза хронической болезни почек (ХБП) даже при отсутствии других лабораторных и инструментальных признаков ренального повреждения [1, 2]. Известны различные способы измерения СКФ. «Золотым стандартом» диагностики экскреторной способности почек является расчет клиренса экзогенных гломерулотропных маркеров, таких как инулин, йогексол, этилентриаминпентауксусная кислота (<sup>51</sup>Cr – ЭДТА) и др. Однако в клинической практике данные методы не нашли широкого применения ввиду своей дороговизны, сложности измерений, обременительности для пациента и возможных побочных эффектов [3, 4]. В настоящее время относительно новым подходом к оценке СКФ является определение эндогенного маркера – цистатина С. Многочисленные работы показали, что цистатин С служит достаточно надежным диагностическим маркером раннего выявления патологии почек [5–8]. К сожалению, распространение данно-

го диагностического теста ограничено из-за сравнительно высокой стоимости процедуры его определения. По этой причине наиболее часто среди эндогенных маркеров для оценки функциональной способности почек используется креатинин. Разработаны эмпирические алгоритмы расчета СКФ по уровню сывороточной концентрации креатинина. Но эмпирические соотношения (формулы) продолжают уточняться по мере совершенствования подходов к определению истинных значений указанного маркера. Отдельный интерес представляют сами знания о различных способах определения креатинина и их характеристических особенностях. Это связано, прежде всего, с тем, что данный аспект не учитывается в реальной клинической практике, хотя бесспорно важен для раннего выявления пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и своевременного начала нефропротекции.

В 2002 году в американских национальных рекомендациях KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) впервые было четко обозначено, что определение уровня креатинина не может применяться для оценки выраженности почечной дисфункции, и при патологии почек необходимо оценивать СКФ. Тогда же была сформирована основа унификации подходов к оценке почечной функ-

Таблица 1 / Table 1

**Расчетные алгоритмы скорости клубочковой фильтрации на основе уровня креатинина**  
**Glomerular filtration rate equations based on creatinine level**

| Эмпирическое соотношение, расчетная формула                                                                                                                                                                              | Характеристические особенности                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) Уравнение Кокрофта–Голта (Cockcroft и Gault)<br>$C_{Cr} = \frac{(140 - B) \cdot MT}{72 \cdot C_{Cr}} \cdot 0,85$                                                                                                     | Тенденция к занижению оценки почечной функции, особенно при ожирении или водной перегрузке |
| (2) MDRD (Modification of Renalin Disease)<br>$СКФ = 186,3 \cdot Scr^{-1,154} \cdot B^{-0,203} \cdot 0,742_{ж} \cdot 1,210_{aa}$                                                                                         | Чувствительность к методам непосредственного измерения концентрации креатинина             |
| (3) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)<br>$СКФ = 141 \cdot \min\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^6 \cdot \max\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^{-1,209} \cdot 0,993^B \cdot 1,018_{ж} \cdot 1,159_{aa}$ | Чувствительность к методам непосредственного измерения концентрации креатинина             |

Обозначения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; Scr – концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл; B – возраст, лет; ж – коэффициент для женского пола; aa – коэффициент для афроамериканцев; α – показатель степени, равный –0,411 для мужчин и –0,329 для женщин; k – коэффициент, равный 0,90 мг/дл для мужчин и 0,70 мг/дл для женщин.

Примечание. В соответствии с тем, что  $\min\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)$  означает меньшее из двух чисел  $\frac{Scr}{k}$  и 1,  $\max\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)$  означает большее из двух чисел  $\frac{Scr}{k}$  и 1, формулу (3) надо понимать так:

$$СКФ = \begin{cases} 141 \cdot \left(\frac{Scr}{k}\right)^{-1,209} \cdot 0,993^B \cdot 1,018_{ж} \cdot 1,159_{aa}, & \text{при } \frac{Scr}{k} > 1; \\ 141 \cdot \left(\frac{Scr}{k}\right)^6 \cdot 0,993^B \cdot 1,018_{ж} \cdot 1,159_{aa}, & \text{при } \frac{Scr}{k} < 1. \end{cases} \quad (4)$$

ции, а положения KDOQI в последующем адаптированы в международные рекомендации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

На современном этапе оценка выделительной функции почек с использованием расчётных методов признается экспертами более корректной по сравнению с определением концентрации креатинина сыворотки крови [1, 9]. У взрослых пациентов в медицинской практике для расчета СКФ разработаны и применяются ряд алгоритмов, в том числе на основе уровня креатинина (табл. 1).

В указанных уравнениях среди четырех компонент (Scr, возраст, пол, раса) применительно к конкретному человеку переменными являются только Scr (уровень креатинина сыворотки) и В (возраст). При этом переменная В достаточно инертна (медленно изменяется по сравнению с Scr). Отрицательный показатель при Scr [см. формулы (2) и (3)] свидетельствует об обратной математической зависимости между СКФ и аргументом Scr, а именно – зависимости гиперболического типа  $y = \text{Scr}^{-n} = \frac{1}{\text{Scr}^n}$ , при которой вариация

большинство аргумента существенно сказывается на изменениях функции [10].

Все это свидетельствует о приоритетности влияния именно переменной Scr на СКФ и объясняет важность корректного определения креатинина в общепринятых сегодня методах расчета СКФ (CKD-EPI, MDRD).

Однако опыт применения формул для оценки СКФ показывает неоднозначность их интерпретации у разных категорий больных. Как частный пример можно привести исследование группы ученых Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера по сопоставлению возможности расчётных методов оценки СКФ для диагностики нарушения функционального состояния почек у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и ожирением при нормальном уровне креатинина. Исследователи пришли к выводу о том, что у больных с МС расчет СКФ по Кокрофту–Голту завышал величину СКФ, а по формуле MDRD – занижал, что затрудняет диагностику ранних стадий ХБП. Расчёт СКФ по CKD-EPI в условиях проводимого эксперимента являлся, по мнению исследователей, оптимальным методом определения экскреторной функции почек у больных с МС [11]. У больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа использование формулы Кокрофта–Голта и MDRD приводит к занижению СКФ по сравнению со стандартной пробой Ребер-

га, причем максимально данная закономерность выявляется при применении формулы MDRD.

Таким образом, теперь в центре внимания находится вопрос о том, какая же методика и в каких условиях определения СКФ предпочтительна.

В рекомендациях KDIGO указано, что формула (1) Кокрофта–Голта разрабатывалась и исследовалась до момента внедрения стандартизованных методов определения креатинина крови, а после внедрения таких методов не была оценена повторно, что ставит под сомнение ее валидность. Поэтому применение данной формулы допустимо только в тех случаях, когда по каким-либо причинам отсутствует возможность воспользоваться другими расчетами.

В отличие от уравнения (1) уравнения (2) и (3) не включают массу тела, но также не исключают завышение СКФ у людей с избыточной массой тела.

Российские нефрологические рекомендации полностью созвучны с рекомендациями KDIGO в части оценки значимости тех или иных методов определения СКФ [12].

В настоящее время большинство нефрологов полагают, что СКД-EPI является наиболее адекватным вариантом для оценки СКФ [13, 14]. Однако на результаты, полученные при использовании данного алгоритма, могут повлиять возраст, мышечная масса, диета и секреция креатинина проксимальными канальцами. Следовательно, не существует надежных оценок СКФ для пациентов, как минимум, следующих групп риска [15]:

- возраст старше 75 лет;
- наличие признаков белково-энергетической недостаточности;
- экстремальные изменения массы тела или мышечной массы;
- малобелковая диета.

Практически во всех исследованиях, посвященных проблемам измерения СКФ у людей с ожирением, обнаружены те или иные несоответствия между результатами применения разных алгоритмов. Очевидно, что ожидать другого и не приходится: абсолютное совпадение результатов, полученных разными расчетными соотношениями, в принципе невозможно. Проблема не только в том, завышает или занижает величину СКФ, например, формула CKD-EPI, относительно значения истинной СКФ, но и в том, как велико отклонение.

В табл. 1 отмечена характеристическая особенность правил расчета СКФ (2) и (3): чувствительность к методам измерения концентрации креатинина. Учитывая эмпирическую природу этих математических конструкций, мы не можем игнорировать присущие им статистические погрешности,

которые в общем-то относятся к категории систематических. Но также совершенно очевидно, что, в целом, погрешность расчета СКФ непосредственно связана и со случайными ошибками в самом процессе измерения Scr. Потому остается актуальной задача совершенствования измерения креатинина.

Какие же есть методы измерения креатинина, каковы различия между методами, как минимизировать влияние этих различий на расчет СКФ?

#### **Методы определения сывороточного креатинина**

В настоящее время концентрацию сывороточного креатинина можно измерить двумя основными колориметрическими методами [16], одним из которых является метод Яффе. Его принцип заключается в реакции креатинина с пикриновой кислотой в щелочной среде с образованием красно-желтого осадка. Однако наличие в сыворотке органических соединений, так называемых псевдохромогенов (ацетон, глюкоза, белок, билирубин, мочевиная кислота и др.), приводит к аналитической неспецифичности данного метода: происходит завышение концентрации креатинина и ложное занижение СКФ. В последние десятилетия различные технические усовершенствования повысили точность анализов методом Яффе (кинетический, компенсированный). Известно, что современные клинические лаборатории используют автоматические биохимические анализаторы с компенсированным методом Яффе, но определенная степень неточности по-прежнему остается [17].

Ферментативные анализы основаны на различных последовательных энзиматических реакциях с использованием креатинкиназы (колориметрические) и дезаминазы (спектрофотометрические). Они являются более специфичными и безопасными по сравнению с реакцией Яффе, поскольку в них не используются агрессивные реагенты, такие как взрывоопасная пикриновая кислота. Нужно отметить, что при низких значениях креатинина сыворотки, которые могут наблюдаться, например, у детей, результаты, полученные в ходе реакции Яффе, будут выше, чем при ферментативном анализе, т. е., с точки зрения точности, ценность ферментативного анализа наиболее важна в образцах с низкой и нормальной концентрацией креатинина. Следовательно, ферментным анализам необходимо отдавать предпочтение в определенных группах населения, таких как педиатрические пациенты, пациенты с гиперфильтрацией, низкой мышечной массой тела, а также в ситуациях, когда известно, что на реакцию Яффе могут оказывать влияние указанные выше причины (билирубин, кетоацидоз и т.п.) [17]. Согласно литературным

данным, ферментативные методы применяются для экспрессного определения креатинина автоматизированными стационарными анализаторами газов крови при неотложных состояниях. Измерения соответствуют общепринятым рекомендациям Национальной образовательной программы по заболеваниям почек [17–19].

Существуют более точные методы определения сывороточного креатинина, например, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или жидкостная хроматография высокого давления. Специальные методики депротеинизации сыворотки крови увеличивают специфичность анализа креатинина данным методом. Тем не менее из-за сложности применения и дороговизны ВЭЖХ не нашла широкого распространения в повседневной клинической практике. Однако является методом сравнения, который может быть использован производителями тест-систем на креатинин для создания стандартизованных калибровочных эталонных материалов [19].

На сегодняшний день эталонным методом измерения креатинина является метод, основанный на масс-спектрометрии с газовой хроматографией и изотопным разбавлением (ID-GC/MS) [19]. Он включает в себя этап удаления креатинина и этап газовой хроматографии. Процедура измерения креатинина на основе данного метода является трудоемкой, длительной и доступной только в специализированных лабораториях. Метод ID-GC/MS был разработан и внедрен в качестве референтного метода измерения сывороточного креатинина для повышения чувствительности и специфичности рутинных методов.

Появление эталонного метода позволило обратиться к разработке процедуры стандартизации рутинных методов измерения креатинина. Роль стандартизации важна для создания единой системы координат для всех заинтересованных в данном параметре участников лечебно-диагностического процесса.

#### **Стандартизация измерения креатинина**

До введения стандартизации каждый анализ имел свои особенности, а калибровка осуществлялась с использованием конкретного калибровочного материала, предоставленного производителем. Различие между анализами влияло на мониторинг функции почек и обуславливало значительные расхождения в знаниях специалистов о распространенности ХБП.

В 2006 году лабораторная рабочая группа Национальной образовательной программы по заболеваниям почек NKDEP (National Kidney Disease Education Program, США) рассмотрела вопросы,

связанные с определением креатинина сыворотки крови для оценки СКФ, после чего выпустила рекомендации по стандартизации и повышению точности определения концентрации креатинина.

Концепция стандартизации измерения креатинина заключается в том, что все лаборатории калибруют свои анализы на креатинин по калибровочному материалу, предоставленному производителями, для которых концентрация креатинина определена с помощью эталонного метода более высокого порядка. Было рекомендовано стандартизовать рутинные методы (ферментативный и компенсированный Яффе) в соответствии с методом ID-GC/MS, остальные – предложено исключить [19]. Кроме того, были разработаны легко доступные референтные материалы для определения креатинина сыворотки с целевым значением 88,4 мкмоль/л, что соответствует СКФ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Одним из таких материалов являлся выпущенный в 2007 году стандартный референтный материал (SRM) 967 в двух концентрациях: ~71 и 354 мкмоль/л [20].

Программа стандартизации креатинина предписывала производителям стандартизовать рутинные методы, ожидалось, что конкретный образец даст один и тот же результат в любой лаборатории мира, независимо от того, какой использовался метод и производитель. Однако независимые исследования показали, что результаты, полученные с помощью стандартизованных методов (в частности, анализы Яффе и некоторые ферментативные методы) все еще довольно далеки от целевых значений креатинина сыворотки, определенных эталонным методом ID-GC/MS и принимаемых в качестве «истинных значений» [21–26]. Это происходило в большинстве случаев при работе с более низкими значениями креатинина, так как данный диапазон значений оказывает наибольшее влияние на вариабельность СКФ (табл. 2).

К сожалению, даже небольшие аналитические изменения в измерении креатинина сыворотки могут создать значительные сдвиги в определении СКФ, которые затем могут вызывать существенные различия в определении стадии ХБП.

Таблица 2 / Table 2

**Расчетные значения индивидуального уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации**  
**Creatinine level and glomerular filtration rate equations**

| Метод                 | Расчетные значения |                                 |
|-----------------------|--------------------|---------------------------------|
|                       | уровень Scr, мг/дл | СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> |
| Анализ Яффе           | 1,12±0,22          | 75±17                           |
| Ферментативный анализ | 1,12±0,15          | 72,5±11,5                       |

Например, для некоторого 60-летнего мужчины были получены следующие математические результаты применения двух методов (см. табл. 2).

Это означает, что концентрация креатинина сыворотки крови данного мужчины может варьировать между 0,91 и 1,33 мг/дл, если использовать анализ Яффе, или между 0,97 и 1,27 мг/дл, если использовать ферментативный анализ.

При этом СКФ, рассчитанная по уравнению CKD-EPI, может варьировать от 58 до 92 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для креатинина сыворотки методом Яффе и от 61 до 84 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для результатов ферментативного анализа [17].

Таким образом, вариативность (изменчивость) результатов измерения креатинина существенно отражается на расчете СКФ. Актуальность подобной вариации важна как для взрослых, так и для детей, с нормальными или низкими значениями креатинина сыворотки крови.

**Вариативность измерений креатинина.** Качество измерения креатинина принято анализировать по коэффициенту вариации CV результатов:

$$CV = \frac{\sigma}{M} \times 100\%, \quad (5)$$

где CV – коэффициент вариации измеренных значений, %;

σ – среднееквадратическое отклонение значений Scr;

M – среднее арифметическое значение Scr.

Вместо неизвестных истинных значений σ и M применяются их оценки для конкретных условий, т. е. стандартное отклонение (SD) и среднее значение получаемой выборки измерений.

В ходе анализа контролируются следующие коэффициенты вариации и погрешности.

1) Аналитическая вариация CV<sub>A</sub> (аналитическая погрешность). Устанавливается по внутрииндивидуальной вариации измерений CV<sub>I</sub> у субъекта с помощью процентильного подхода (5):

$$CV_A (\%) = \begin{cases} 0,75 \cdot CV_I - \text{максимально допустимая;} \\ 0,5 \cdot CV_I - \text{удовлетворительная;} \\ 0,25 \cdot CV_I - \text{оптимальная,} \end{cases} \quad (6)$$

где CV<sub>I</sub> предварительно рассчитывается по формуле (4).

2) Систематическая ошибка CV<sub>c</sub>. Вычисляется по формуле (6):

$$CV_c (\%) = \begin{cases} 0,375 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2} - \text{максимально допустимая;} \\ 0,25 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2} - \text{удовлетворительная;} \\ 0,125 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2} - \text{оптимальная,} \end{cases} \quad (7)$$

где  $CV_G$  – межиндивидуальная (групповая) вариация между субъектами (либо между сериями замеров), %.

3) Смещение измеренного значения Scr относительно целевого значения VSScr вычисляется по формуле (7):

$$B = \frac{Scr - MSScr}{MSScr} \cdot 100\% \quad (8)$$

4) Общая аналитическая ошибка (погрешность) TE рассчитывается по формуле:

$$TE = B_{cp} + 1,96 \cdot CV_G \quad (9)$$

где  $B_{cp}$  – среднее относительное смещение результатов измерения;

1,96 – коэффициент охвата (двусторонний квантиль нормального распределения для уровня значимости 0,05).

В целом, на точность и надежность определения креатинина влияют два типа ошибок: системная и случайная.

Системная ошибка носит статистический характер, обусловлена, как показано выше, принятыми расчетными соотношениями и заложена изначально в формуле аналитической (неисключаемой) погрешности.

Случайная ошибка привносится лабораторными условиями (реагенты, приборы) и неявным образом вписывается в системную ошибку.

Причины, порождающие случайную ошибку измерений:

- неправильная подготовка пациента к сдаче крови;
- наличие веществ, влияющих на интерференцию;
- ошибки при заборе материала;
- оборудование;
- реактивы (хранение);
- ошибки в ходе проведения методики;
- субъективный фактор (недостаточный профессионализм или низкая ответственность лаборанта);
- качество контрольного материала и постановки контрольных проб, по которым проверяется методика.

Влияние случайной ошибки можно ослабить (нивелировать) средним значением повторных замеров в тех же условиях.

Аналитическая вариация не является самостоятельным источником вариабельности в измерениях сывороточного креатинина [27]. Для каждого анализируемого вещества существует биологическая вариация, неявно присутствующая в индивидуальной вариации  $CV_I$  (вариации повторных измерений у субъекта), которая, в свою очередь, определяет аналитическую вариацию и общую аналитическую ошибку (см. формулы 6–9). Это изменение является физиологическим, оно не может быть произвольно уменьшено. Для его контроля существуют нормативные документы, устанавливающие предельно допустимые значения этих изменений. По данным Ricos et al.,  $CV_I$  для креатинина должна быть ниже

Таблица 3 / Table 3

### Сведения о погрешностях стандартизованных методов в лабораториях разных стран Standardized methods bias in laboratories worldwide

| № п/п | Метод   | Авторы                        | Страна           | Год  | SD, %                        | $CV_A$ , %                   | TE, %                        | $CV_I$ , %                         | $CV_G$ , %                         |
|-------|---------|-------------------------------|------------------|------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 1     | Ф       | Pieroni L. et al.             | Франция, Бельгия | 2011 | <5*<br>1,8–9,9**             | <5,9*<br>1,9–7,8**           | Не приведено                 | Не приведено                       | Не приведено                       |
| 2     | Ф Я     | Boutten A. et al.             | Франция          | 2013 | Не приведено                 | Не приведено                 | ≤7,6<br>>7,6                 | Не приведено                       | Не приведено                       |
| 3     | Ф, Я    | Ricos C. et al.               | Испания          | 2014 | 3,96%                        | 2,98                         | 8,87                         | 5,95                               | 14,7                               |
| 4     | Ф Я     | Hoste L. et al.               | Бельгия          | 2015 | Не определялось              | <4<br>>4                     | <13<br><20                   | Не приведено                       | Не приведено                       |
| 5     | Ф Я     | Jassman N. et al.             | Великобритания   | 2016 | ≤5                           | ≤4<br>>4                     | ≤5<br>5–10                   | Не приведено                       | Не приведено                       |
| 6     | Ф Я     | Carobene A. et al.            | Италия           | 2017 | 2,8[2,4–3,5]<br>3,2[2,7–4,1] | 2,2[2,1–2,4]<br>2,4[2,2–2,5] | 6,4[5,9–7,4]<br>7,1[6,3–8,2] | 4,44[4,24–4,70]<br>4,69[4,35–5,06] | 12,7[11,9–13,5]<br>17,8[16,3–19,5] |
| 7     | Ф, Я    | Lee E.S. et al.               | Канада           | 2017 | 1,2                          | 3,1                          | 7,7                          | Не приведено                       | Не приведено                       |
| 8     | Я       | Cakmak et al.                 | Турция           | 2018 | 3,5–12,9                     | 2,1–2,7                      | 7,0–17,3                     | Не приведено                       | Не приведено                       |
| 9     | Ф       | Wan Z. et al.                 | Китай            | 2019 | <0,5                         | Не приведено                 | <12                          | 0,2–4,1                            | Не приведено                       |
| 10    | Ф, Я*** | Helmensson-Kalqvist J. et al. | Швеция           | 2019 | Не приведено                 | Не приведено                 | Не приведено                 | Не приведено                       | 4–5                                |

Примечание. SD – стандартное отклонение коэффициента биологической вариации креатинина;  $CV_I$  – средний внутрииндивидуальный коэффициент биологической вариации креатинина;  $CV_A$  – средний межиндивидуальный коэффициент биологической вариации креатинина;  $CV_G$  – межлабораторный коэффициент биологической вариации креатинина; TE – общая ошибка Рикоса-Фрейзера. \* При уровне креатинина  $>74,7 \pm 1,4$  мкмоль/л; \*\* при уровне креатинина  $35,9 \pm 0,9$  мкмоль/л; \*\*\* ферментативный метод 139 из 159 лабораторий (87%), остальные (13%) – метод Яффе.

5,95% [28, 29]. По данным Европейского исследования биологических вариаций для ферментативных методов  $CV_1$  составляет 4,4% (4,2–4,7), а для Яффе – 4,7% (4,4–4,9) [30].

В табл. 3 приведены отдельные сведения о погрешностях стандартизованных методов, полученных в лабораториях различных стран. Можно видеть, что с внедрением стандартизации определения креатинина по методу IDMS большинство методов, в частности ферментативных, демонстрируют приемлемое смещение [31, 32], низкую аналитическую погрешность и межлабораторную вариабельность при всех концентрациях креатинина [2, 18, 30, 33, 34].

В Российской Федерации нормативным документом, устанавливающим предельно допустимые значения погрешностей лабораторного измерения различных аналитов, включая сывороточный креатинин, является Национальный стандарт ГОСТ Р 53133.1-2008 [35].

В соответствии с вышеизложенным хороший метод измерения креатинина должен иметь низкую погрешность  $CV_1$  по сравнению с биологическим изменением внутри субъекта и низкое смещение В по сравнению с целевым значением Scr.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время креатинин сыворотки остается широко применяемым лабораторным маркером для оценки СКФ. Правильное определение СКФ зависит от того, насколько надежный и точный метод измерения креатинина сыворотки был применен. В свою очередь, точность и надежность определения креатинина обусловлены системной и случайной ошибками измерения. Случайная ошибка порождается лабораторными особенностями, а системная ошибка заложена в расчетной погрешности применяемого метода, т.е. в дополнение к физиологическим причинам, делающим креатинин сыворотки несовершенным биомаркером СКФ, существуют аналитические погрешности измерения, которые также могут изменять истинные результаты.

В связи с вышеизложенным клиницисты должны учитывать все ограничения и допущения конкретного метода измерения креатинина, чтобы избежать неправильной интерпретации результатов при оценке фильтрационной способности и стадирования хронической болезни почек. Внедрение стандартизации рутинных методов измерения креатинина сыворотки по эталонному образцу улучшило оценку СКФ за счет уменьшения смещения результатов измерения креатинина от его истинного значения. Однако для повышения точ-

ности и надежности данных методов на индивидуальном уровне и в популяциях необходимо продолжать исследования в данном направлении.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2017;19(1):22–206. doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-22-206
2. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012. *Nephrology and dialysis* 2017;19(1):22–206 (In Russ.)
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *СД* 2019;22(S1):68–79. doi: 10.14341/DM2017S8
4. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Standards of specialized diabetes care. *DM* 2019;22(S1):68–79 (In Russ.)
5. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ. Нефрология. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016; 561
6. Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL. *Nephrology. Clinical recommendations*. GEOTAR-Media, M., 2016; 561 (In Russ.)
7. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol* 2017;49(11):1979–1988. doi: 10.1007/s11255-017-1682-z
8. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012;16(1):22–39
9. Kayukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. Cystatin C in current medicine. *Nephrology* 2012;16(1):22–39 (In Russ.)
10. Вельков ВВ. Нормоальбуминуриновая диабетическая нефропатия: патогенез, биомаркеры, интерпретация. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория* 2015;3(11):50–60
11. Velkov VV. Normoalbuminurinic diabetic nephropathy: pathogenesis, biomarkers, interpretations. *Medical alphabet. Modern laboratory* 2015;3(11):50–60 (In Russ.)
12. Климонтов ВВ, Еременко НВ, Мякина НЕ, Фазуллина ОН. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *СД* 2015;18(1):87–93. doi: org/10.14341/DM2015187-93
13. Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *DM* 2015;18(1):87–93 (In Russ.)
14. Delanaye P. Glomerular filtration rate estimation and measurement: The quest for precision. *Nephrol Ther* 2018;14:S59–S66. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.005
15. Каюков ИГ. Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови? *Нефрология* 2004;8(4):99–102. doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-4-99-102
16. Kayukov IG. Why glomerular filtration rate rather than creatinine concentration in blood serum? *Nephrology* 2004;8(4):99–102 (In Russ.)
17. Delanaye P, Cavalier E, Cristolet JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2014;27(5):467–475. doi: 10.1007/s40620-014-0087-7
18. Шулькина СГ, Щёкотов ВВ, Антипова АА и др. Сравнение расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации у больных с метаболическим синдромом. *Фундаментальные исследования* 2014;4(3):615–618
19. Shulkina SG, Schekotov VV, Antipova AA et al. Comparison of calculation methods evaluation of glomerular filtration rate in patients with metabolic syndrome. *Fundamental research* 2014;4(3):615–618 (In Russ.)
20. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
21. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology* 2012;16(1):89–115. (In Russ.)
22. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and

albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *Jama* 2015;313(8):837–846. doi: 10.1001/jama.2015.0602

14. Kuster N, Cristol JP, Cavalier E et al. Enzymatic creatinine assays allow estimation of glomerular filtration rate in stages 1 and 2 chronic kidney disease using CKD-EPI equation. *Clinica Chimica Acta* 2014;428:89–95. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.002

15. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Румянцев АШ. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Нефрология* 2017;21(2):20–23. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23

Smirnov AV, Kayukov IG, Rumyantsev AS. Problem of the assessment of glomerular filtration rate in obesity. *Nephrology* 2017;21(2):20–23 (In Russ.)

16. Jassam N, Weykamp C, Thomas A et al. Post-standardization of routine creatinine assays: are they suitable for clinical applications. *Annals of clinical biochemistry* 2017;54(3):386–394. doi: 10.1177/0004563216664541

17. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! *Nephron* 2017;136(4):302–308. doi: 10.1159/000469669

18. Bargnoux AS, Kuster N, Cavalier E et al. Serum creatinine: advantages and pitfalls. *J Lab Precis Med* 2018;3:71. doi: 10.21037/jlpm.2018.08.01

19. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52(1):5–18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144

20. Dodder NG, Tai SS, Sniegowski LT et al. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem* 2007;53(9):1694–1699. doi: 10.1373/clinchem.2007.090027

21. Hoste L, Deleter K, Pottel H et al. Routine serum creatinine measurements: how well do we perform? *BMC nephrology* 2015;16(1):21. doi: 10.1186/s12882-015-0012-x

22. Boutten A, Bargnoux AS, Carlier MC et al. Clinique. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clin Chim Acta* 2013;419:132–135. doi: 10.1016/j.cca.2013.01.021

23. Piéroni L, Delanaye P, Boutten A et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2011;412(23–24):2070–2075. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.012

24. Carobene A, Ceriotti F, Infusino I et al. Evaluation of the impact of standardization process on the quality of serum creatinine determination in Italian laboratories. *Clin Chim Acta* 2014;427:100–106. doi: 10.1016/j.cca.2013.10.001

25. Cakmak O, Altun Z, Ayan NN. Research Article Evaluation of analytical performance specifications of routine clinical biochemistry tests with biological variation-based total allowable error criteria. *Int J Med Biochem* 2018;1(3):91–98. doi: 10.14744/ijmb.2018.39974

26. Lee SC, Lim LM, Chang EE et al. Effect of differences in serum creatinine estimation methodologies on estimated glomerular filtration rate. *Singapore Med J* 2019;60(9):468–473. doi: 10.11622/smedj.2019115

27. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(6):833–835. doi: 10.1515/cclm-2015-0067

28. Perich C, Minchinela J, Ricós C et al. Biological variation database: structure and criteria used for generation and update. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(2):299–305. doi: 10.1515/cclm-2014-0739

29. Piéroni L, Bargnoux AS, Delanaye P et al. Did creatinine standardization give benefits to the evaluation of glomerular filtration rate? *EJIFCC* 2017; 28(4):251–257

30. Carobene A, Marino I, Coşkun A et al. The EuBIVAS Project: Within- and Between-Subject Biological Variation Data for Serum Creatinine Using Enzymatic and Alkaline Picrate Methods and Implications for Monitoring. *Clin Chem* 2017;63(9):1527–1536. doi: 10.1373/clinchem.2017.275115

31. Ricós C, Perich C, Boned B et al. Standardization in laboratory medicine: Two years' experience from category 1 EQA

programs in Spain. *Biochem Med* 2019;29(1):1–18. doi: 10.11613/BM.2019.010701

32. Lee ES, Collier CP, White CA. Creatinine assay attainment of analytical performance goals following implementation of IDMS standardization: further improvements required. *Can J Kidney Health Dis* 2017;23(4):2054358117693353. doi: 10.1177/2054358117693353

33. Helmersson-Karlqvist J, Ridefelt P, Boija EE, Nordin G. Lower creatinine concentration values and lower inter-laboratory variation among Swedish hospital laboratories in 2014 compared to 1996: results from the Equalis external quality assessment program. *Clin Chem Lab Med* 2019;57(6):838–844. doi: 10.1515/cclm-2018-0670

34. Wan Z, Zhang L, Ke P, et al. A Pre-Analytical Performance Evaluation for Measurement of Serum Creatinine in a Multicenter Clinical Trial Study. *Clin Lab* 2019;65(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190352

35. ГОСТ Р 53133.1-2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. GOST P 53133.1-2008. National standard of the Russian Federation. Clinical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторах:

Доц. Нагирович Олег Александрович, д-р мед. наук 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, научно-исследовательский центр. Тел.: +7(812)713-05-19, E-mail: olegnagirovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1520-0860

Шипилова Дарья Алексеевна 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, научно-исследовательский центр, адъюнкт. Тел.: +7(812)713-05-19, E-mail: dashuta\_shipilova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4862-6208

Щукина Нэлла Алексеевна 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, научно-исследовательский центр, научный сотрудник. Тел.: +7(812)713-05-19, E-mail: tshukina.nella@gmail.com

Трандина Александра Евгеньевна 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, научно-исследовательский центр, врач клинической лабораторной диагностики. Тел.: +7(812)713-05-19, E-mail: sasha-trandina@rambler.ru

#### About the authors:

Associate prof. Oleg A. Nagirovich MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6, lit. G, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research and development center, Head, Phone: +7(812)713-05-19, E-mail: olegnagirovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1520-0860

Daria A. Shipilova MD Affiliations: Russia, 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6, lit. G, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research and development center, adjunct. Phone: +7(812)713-05-19, E-mail: dashuta\_shipilova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4862-6208

Nella A. Shchukina, MD Affiliations: Russia, 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6, lit. G, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research and development center, researcher. Phone: +7(812)713-05-19, E-mail: tshukina.nella@gmail.com

Aleksandra E. Trandina MD Affiliations: Russia, 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6, lit. G, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research and development center, researcher. Phone: +7(812)713-05-19, E-mail: sasha-trandina@rambler.ru

Поступила в редакцию: 01.03.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 01.03.2020

Accepted for publication: 20.05.2020