

УДК 616.373-008.64-053.2: 616.61-07

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

О. В. Кисельникова^{1*}, Л. И. Мозжухина¹, В. В. Туз², Е. А. Спирина²

¹Ярославская государственная медицинская академия,

²Областная детская клиническая больница, г. Ярославль, Россия

COMPARATIVE EVALUATION OF METHODS FOR DETERMINATION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O. V. Kiselnikova^{1*}, L. I. Mozzbukhina¹, V. V. Tuz², E. A. Spirina²

¹Yaroslavl State Academy of Medicine,

²Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

Цель. Сравнить методы оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа с помощью определения концентрации креатинина и цистатина С в сыворотке крови для ранней диагностики диабетического поражения почек.

Материалы и методы. Обследовано 34 человека с СД 1-го типа (18 девочек и 16 мальчиков) в возрасте от 8 до 18 лет с длительностью заболевания более 2 лет. СКФ оценивали по уровню сывороточного креатинина, используя формулу Schwartz, и сывороточного цистатина С, используя специальные таблицы.

Результаты. Выявлена достоверная зависимость средней концентрации сывороточного цистатина С от стажа СД. У детей с длительностью заболевания более 5 лет уровень цистатина С был достоверно выше, чем у больных с длительностью СД менее 5 лет: $1,05 \pm 0,28$ против $0,70 \pm 0,21$ мг/л ($p=0,001$). При этом не получено статистически значимых различий по показателям креатинина ($59,8 \pm 18,1$ и $52,3 \pm 15,4$ ммоль/л соответственно). СКФ, рассчитанная по цистатину С, в группе детей, болеющих СД более 5 лет, составила $80,3 \pm 33,5$ мл/мин и была достоверно ниже, чем у детей со стажем болезни менее 5 лет ($123,8 \pm 44,5$ мл/мин; $p=0,001$). Установлена корреляционная зависимость между уровнем цистатина С, СКФ, рассчитанной по цистатину С, длительностью заболевания и возрастом дебюта СД.

Выводы. С помощью оценки цистатина С можно диагностировать ранние изменения СКФ при диабетическом поражении почек у детей. По нашим данным, сывороточный цистатин С является более точным маркером СКФ, чем сывороточный креатинин.

Ключевые слова. Сахарный диабет, диабетическое поражение почек, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, креатинин.

© Кисельникова О. В., Мозжухина Л. И., Туз В. В., Спирина Е. А., 2013

e-mail: kiselnikova1@yandex.ru

тел. 8 (4852) 25 26 35

[Кисельникова О. В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры педиатрии Института последипломного дополнительного образования; Мозжухина Л. И. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии ИПДО; Туз В. В. – заведующая отделением эндокринологии; Спирина Е. А. – заведующая клинико-диагностической лабораторией].

Aim. To compare the methods for estimating glomerular filtration rate (GFR) in children with type 1 diabetes mellitus (DM) by means of determining blood serum creatinine and cystatin C concentrations so as to optimize early detection of diabetic kidney disease.

Materials and methods. Thirty four DM1 patients (18 girls and 16 boys aged 8-18) with disease duration for more than 2 years were examined. GFR was assessed by creatinine level using Schwarz formula and serum cystatin C level – by means of special tables.

Results. Reliable dependence of mean serum cystatin C concentration on DM «history» was found. In children with disease lasting for more than 5 years, cystatin C level was significantly higher than in patients with DM duration for less than 5 years: $1,05 \pm 0,28$ mg/l versus $0,70 \pm 0,21$ mg/l ($p=0,001$). No statistically significant differences regarding creatinine indices ($59,8 \pm 18,1$ mmol/l and $52,3 \pm 15,4$ mmol/l, respectively) were obtained. GFR calculated by cystatin C in the group of children suffering from DM for more than 5 years was $80,3 \pm 33,5$ ml/min and was significantly lower than in children with disease «history» less than 5 years ($123,8 \pm 44,5$ ml/min; $p=0,001$). Correlation dependence between cystatin C level, GFR calculated by cystatin C, disease duration and age of DM debut was established.

Conclusion. Early changes in GFR in children with diabetic lesion of kidneys can be diagnosed by means of cystatin C. According to our data, serum cystatin C is a more exact GFR marker than serum creatinine.

Key words. Diabetes mellitus, diabetic lesion of kidneys, glomerular filtration rate, cystatin C, creatinine.

ВВЕДЕНИЕ

Драматизм проблемы сахарного диабета (СД) 1-го типа у детей и подростков определяется выраженным нарушением качества жизни, ранним развитием осложнений, инвалидизацией больных и снижением продолжительности их жизни [4–8]. Одним из наиболее грозных сосудистых осложнений СД является диабетическая нефропатия (ДН).

ДН представляет собой поражение почек при СД, которое сопровождается формированием гломерулосклероза, приводящего к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН). Известно, что ДН является причиной смерти у 50–75% больных с манифестацией диабета в возрасте до 20 лет [4, 6]. Ранее считалось, что ДН в детском возрасте встречается крайне редко. Однако эпидемиологические исследования последних лет, проведенные в разных странах, показывают, что от 3 до 20% детей и подростков имеют ДН [4–6].

Частота развития диабетического поражения почек при СД 1-го типа находится в тесной зависимости от длительности заболевания и от возраста, в котором оно дебю-

тировало. Общеизвестным критерием начала структурных и функциональных изменений при СД считается длительность заболевания, равная 5 годам [1, 6].

Отечественная классификация ДН предполагает выделение трех стадий: первая стадия – микроальбуминурия (МАУ), вторая – протеинурия с сохраненной азотовыделительной функцией почек; третья – ХПН [5, 7]. В основе данной классификации лежит положительный тест на МАУ. В настоящее время ставится под сомнение возможность использования МАУ в качестве скрининг-теста ДН. Во-первых, доказано, что микроальбуминурии предшествует гиперфилтрация с повышением внутривенного давления. Во-вторых, МАУ не является специфическим критерием ДН и может сопровождать различные состояния, такие как тубулоинтерстициальные поражения почек, инфекции мочевой системы, нефролитиаз и др. [3, 5].

В 1983 г. датским исследователем С. Е. Mogensen была разработана более детальная классификация ДН, позволяющая отразить ранние стадии диабетического поражения почек. При этом учитываются срок заболевания, клинические проявления, уровень экскреции альбумина в моче и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [8].

В 2002 г. Национальный почечный фонд США (National Kidney Foundation) предложил ввести термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) как обобщающий, уточняющий стадию заболевания и характеризующий тяжесть почечного процесса различного генеза. Чтобы подчеркнуть влияние диабета на почечную паренхиму на более ранних стадиях болезни, когда нет еще выраженных клинических проявлений поражения почек, в 2007 г. National Kidney Foundations и Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative предложили ввести понятие «диабетическая болезнь почек» (ДБП), отражающее непротеинурическую стадию хронической болезни почек при СД. При этом основным критерием, определяющим стадию ХБП, следует считать скорость СКФ.

Распространенным методом оценки СКФ в современной нефрологической практике является измерение уровня сывороточного креатинина [5]. Однако у многих больных (и прежде всего у детей) содержание креатинина в сыворотке не соответствует степени нарушения функции почек. Кроме того, на ранних стадиях ренальной патологии, связанной с СД, имеют место гипертрофия почек и гиперперфузия, при которых показатели СКФ нормальны или повышаются [1, 2].

В последние годы возрос интерес к цистатину С. Цистатин С – низкомолекулярный белок (13,35 Da), который с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, но не секретруется проксимальными почечными канальцами. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение содержания цистатина С в сыворотке крови позволяет вычислить СКФ с помощью специальных формул [2].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка методов определения скорости клубочковой фильтрации у детей с сахарным диабетом 1-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования стали 34 больных с СД 1-го типа (18 девочек и 16 мальчиков) в возрасте от 8 до 18 лет с длительностью заболевания более 2 лет, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении ОДКБ г. Ярославля. Всем больным выполнялось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, общего белка и белковых фракций, мочевины, креатинина в сыворотке крови. Оценка компенсации углеводного обмена проводилась по уровню гликированного гемоглобина (Hb A1c). МАУ определялась турбидиметрическим методом. Тест считался положительным при экскреции альбумина 30–300 мг/сут. Содержание цистатина С определялось иммунотурбидиметрическим методом, усиленным латексными частицами (DiaSys, Германия). СКФ рассчитывали двумя способами: по уровню сывороточного креатинина, используя формулу Schwartz, и по уровню сывороточного цистатина С с помощью специальных таблиц [9].

В зависимости от «стажа» болезни все обследуемые дети были разделены на две группы. Первую группу составили 22 ребенка с длительностью СД более 5 лет. В группу сравнения вошли 12 детей со «стажем» болезни до 5 лет.

Статистическую обработку материала производили с помощью программы Statistica версии 7.0 с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных приведена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, обе группы детей были сопоставимы по возрасту ($15,3 \pm 2,3$ г.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных детей в группах сравнения

Показатель		Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=12)	p
Средний возраст, лет		15,3±2,3	14,6±2,4	–
Длительность заболевания, лет		10,2±3,1	4,1±0,9 лет	<0,001
Возраст манифестации, лет		4,7±1,1	9,9±2,6	<0,001
Стадия компенсации СД, абс. (%)	компенсация	1 (4,5%)	0 (0%)	–
	субкомпенсация	4 (18,2%)	3 (25%)	–
	декомпенсация	17 (77,3%)	9 (75%)	–
Гликированный гемоглобин, %		11,3±3,6	10,9±3,3	–
Наличие осложнений, абс. (%)	без осложнений	0 (0%)	4 (33,3%)	<0,001
	ретинопатия	21 (95,4%)	4 (33,3%)	<0,001
	нейропатия	16 (72,7%)	7 (58,3%)	<0,05
	сочетание двух осложнений	8 (36,3%)	3 (25%)	–
	сочетание более трех осложнений	6 (27,2%)	0 (0%)	<0,001
Положительный тест на МАУ, абс. (%)		15 (68,2%)	2 (16,6%)	<0,05
МАУ, мг/сут		60,3±12,4	19,4±5,7	<0,05

в группе 1 и 14,6±2,4 г. в группе 2; $p>0,05$) и стадиям СД с учетом клинических признаков и уровня гликированного гемоглобина. Удельный вес пациентов с разной стадией компенсации заболевания в обеих группах был примерно одинаковым. Уровень гликированного гемоглобина также не имел статистических различий (11,3±3,6 против 10,9±3,3%; $p>0,05$). Длительность заболевания в группе 1 составила 10,2±3,1 г., в группе 2 – 4,1±0,9 г. ($p<0,001$). Средний возраст начала клинических проявлений СД у больных группы 1 приходился на дошкольный период (4,7±1,1 г.), в то время как в группе сравнения – на школьный возраст (9,9±2,6 г.; $p<0,001$).

Известно, что развитие микрососудистых осложнений СД напрямую зависит от стажа заболевания. Сочетание двух и более осложнений является высоким фактором риска возникновения ДН. По нашим данным, сосудистые осложнения имели все дети, болеющие СД более 5 лет, и 2/3 пациентов со стажем болезни менее 5 лет (см. табл. 1). Также выявлена зависимость частоты положительного теста на МАУ (30–300 мг/сут) как маркера сосудистого поражения почек от длительности заболевания: 68,2% – в группе 1 и 16,6% – в группе 2 ($p<0,05$).

Средняя концентрация МАУ, соответственно, была достоверно выше у больных со стажем СД более 5 лет (60,3±12,4 против 19,4±5,7 мг/сут; $p<0,05$).

Сравнительный анализ состояния функции почек (табл. 2) показал, что концентрация креатинина в сыворотке крови обследованных детей не имела различий: 52,3±15,4 ммоль/л в группе 1 и 59,8±18,1 ммоль/л в группе 2 ($p=0,23$). В то же время концентрация сывороточного цистатина С была достоверно выше у больных со стажем болезни более 5 лет: 1,05±0,28 против 0,70±0,21 мг/л ($p=0,001$). СКФ, рассчитанная по цистатину С, в этой группе детей составила 80,3±33,5 мл/мин и была достоверно ниже, чем у больных с длительностью СД менее

Таблица 2

Показатели функции почек у обследованных детей в группах сравнения

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=12)	p
Креатинин, ммоль/л	52,3±15,4	59,8±18,1	–
Цистатин С, мг/л	1,05±0,28	0,70±0,21	0,001
СКФ по креатинину, мл/мин	141,3±47,6	155,4±51,8	–
СКФ по цистатину С, мл/мин	80,3±33,5	123,8±44,5	0,0003

5 лет ($123,8 \pm 44,5$ мл/мин; $p=0,0003$). При этом СКФ, рассчитанная по креатинину, существенных различий в группах сравнения не имела (см. табл. 2).

По нашим данным, показатели СКФ почек у детей зависели не только от стажа болезни, но и от метода исследования (табл. 3). Так, нормальная СКФ (90–150 мл/мин) у больных группы 1, рассчитанная по креатинину, регистрировалась более чем в половине случаев (59,2%), а при расчете по цистатину С – лишь у одного пациента (4,5%; $p<0,05$). При использовании данного метода исследования у 81,8% детей выявлялось снижение клубочковой фильтрации. В то же время при расчете на сывороточный креатинин СКФ менее 90 мл/мин зафиксирована только у одного ребенка (СКФ=67 мл/мин) с длительностью заболевания 9 лет, наличием трех микрососудистых осложнений (нейропатия, ретинопатия, катаракта), двукратным положительным тестом на МАУ. Показатель СКФ, рассчитанный по цистатину С, составлял 59,3 мл/мин.

Таблица 3

Показатели скорости клубочковой фильтрации почек (%) у обследованных детей в зависимости от метода исследования

Показатели СКФ	Количество детей с указанной градацией показателя				<i>p</i>
	СКФ по креатинину		СКФ по цистатину С		
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	
В норме (90–150 мл/мин)	59,2	77,3	4,5	41,7	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$
Снижен (<90 мл/мин)	4,5	0,0	81,8	25,0	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$
Повышен (>150 мл/мин)	36,3	22,7	13,7	33,3	$p_{1-3}<0,05$

В группе сравнения (длительность СД менее 5 лет) снижение функции почек определялось только при использовании метода расчета СКФ по цистатину С (см. табл. 3) у каждого четвертого ребенка (25,0%; $p<0,05$).

Нами установлена прямая корреляционная зависимость уровня цистатина С в сыворотке крови от длительности заболевания ($r=0,42$ при $p<0,05$), уровня цистатина С от возраста дебюта СД ($r=0,42$ при $p<0,05$). Следовательно, чем больше стаж болезни и чем меньше возраст дебюта СД, тем ниже СКФ при расчете на цистатин С ($r=-0,42$ и $r=0,42$ соответственно при $p<0,05$). В то же время при использовании метода определения креатинина достоверной зависимости его уровня и СКФ от длительности заболевания и возраста манифестации не получено.

Выводы

Сравнительная оценка методов определения скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 1-го типа показала, что оценка цистатина С позволяет выявлять снижение функции почек у 81,8% детей с длительностью заболевания более 5 лет и у 25,0% со стажем менее 5 лет. При расчете СКФ по креатинину сниженная клубочковая фильтрация регистрировалась лишь у одного ребенка с длительностью сахарного диабета 9 лет. Между уровнем цистатина С и СКФ, рассчитанной по цистатину С, с одной стороны, и длительностью и возрастом дебюта заболевания, с другой стороны, установлены достоверные корреляционные связи.

Таким образом, сывороточный цистатин С является более чувствительным индикатором раннего поражения почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с креатинином. Метод оценки СКФ, рассчитанной по цистатину С, имеет значимое преимущество перед методом определения СКФ по креатинину.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вельков В. В., Резникова О. И. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности: методическое пособие. М.: Диакон, 2010; 9.
2. Вельков В. В. Цистатин С – новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики: методическое пособие. М.: Диакон, 2010; 73.
3. Волкова Н. И., Антоненко М. И. Спорные вопросы диабетической нефропатии. Клиническая нефрология 2011; 3: 75–78.
4. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг 2007; 157 с.
5. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: МИА 2009; 484.
6. Шестакова М. В., Дедов И. И. Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей. М.: ГУ Эндокринологический научный центр РАМН 2003; 73.
7. Шуцкая Ж. В. Диабетическая нефропатия у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. Педиатрия 2009; 87 (3): 100–104.
8. Mogensen C. E. The diabetic kidney. New Jersey: Humana Press 2006; 168.
9. Hoek et Neprol Dial Transplant 2003; 18: 2024–2030.

Материал поступил в редакцию 02.12.2012