

УДК 577.112:616.61-008.6-053.4/7

ЦИСТАТИН С В ОЦЕНКЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

О.В. Кисельникова, Е.М. Спивак, Л.И. Мозжухина*

Ярославский государственный медицинский университет, Россия

CYSTATIN C FOR ASSESSMENT OF RENAL GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

O.V. Kiselnikova, E.M. Spivak, L.I. Mozzbukhina*

Yaroslavl State Medical University, Russian Federation

Цель. Определить диагностическое значение уровня цистатина С в сыворотке крови как маркера почечного повреждения у детей и подростков.

Материалы и методы. Обследовано 29 больных 4–18 лет с сахарным диабетом 1-го типа, осложненным диабетической нефропатией, и 30 их здоровых сверстников. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по сывороточным уровням креатинина (формула Schwartz) и цистатина С (уравнение Хоука).

Результаты. Сывороточная концентрация креатинина у всех больных находилась в пределах референтных значений; снижение СКФ по формуле Schwartz обнаружено только у одного пациента (3,4 %). Уровень цистатина С в сыворотке крови у пациентов с диабетической нефропатией был значительно выше, чем у здоровых детей. Значения СКФ, рассчитанные по цистатину С, были достоверно ниже, чем при использовании формулы Schwartz. Диабетическая нефропатия у детей и подростков в 100 % случаев сопровождается снижением СКФ.

Выводы. Оценка сывороточной концентрации цистатина С позволяет диагностировать ранние изменения СКФ при диабетическом поражении почек у детей. Этот показатель является значительно более точным маркером СКФ, чем сывороточный креатинин.

Ключевые слова. Хроническая болезнь почек, диабетическое поражение почек, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, креатинин.

Aim. To determine the diagnostic value of blood serum cystatin C level as a marker of kidney damage in children and adolescents.

Materials and methods. Twenty nine patients (aged 4–18 years) with type 1 diabetes mellitus, complicated by diabetic nephropathy (DN) and 30 healthy persons of the same age were examined. Glomerular filtration rate (GFR) was assessed according to creatinine serum levels (Schwartz formula) and cystatin C (Hoek equation).

Results. Serum concentration of creatinine in all patients ranged in referent values; decrease in GFR by Schwartz formula was detected only in one patient (3,4 %). Blood serum cystatin C level in DN patients was significantly higher than in healthy children; GFR values calculated using cystatin C were reliably lower than by Schwartz formula. Children's and adolescent's DN in 100 % of cases is accompanied by GFR fall.

© Кисельникова О.В., Спивак Е.М., Мозжухина Л.И., 2017

тел. +7 (4852) 25 26 35

e-mail: kiselnikova1@yandex.ru

[Кисельникова О.В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры педиатрии ИПДО; Спивак Е.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней; Мозжухина Л.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПДО].

Conclusions. Assessment of cystatin C serum concentration permits to diagnose early changes in GFR when children have diabetic damage of kidneys. This index is significantly more precise GFR marker than serum creatinine.

Key words. Chronic renal disease, diabetic damage of kidneys, glomerular filtration rate, cystatin C, creatinine.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы Национальным почечным фондом США (National Kidney Foundation) предложен термин «хроническая болезнь почек» (ХБП). Это понятие является обобщающим, характеризует фазу и тяжесть длительно текущего прогрессирующего патологического процесса в почках различного происхождения. В развитии ХБП выделяют пять стадий, при этом главным классификационным критерием служит показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

«Золотым стандартом» определения СКФ является клиренсовый метод. Однако в клинической практике с этой целью используют специальные формулы, основанные, в частности, на определении концентрации креатинина в сыворотке крови, поскольку это исключает организационные трудности и технические погрешности, связанные со сбором суточной мочи [5]. В педиатрии наиболее распространенным способом определения СКФ является ее расчет по формуле Шварца [4, 9]. Показано, что данная методика имеет ряд недостатков. Так, она достаточно информативна только при манифестной почечной недостаточности, тогда как на ранних стадиях ее развития СКФ, рассчитанная по креатинину, в большинстве случаев находится в пределах нормы. Поэтому поиск новых информативных методов оценки СКФ – весьма актуальная задача [1, 7].

В этой связи большой интерес представляет определение СКФ по уровню цистатина С в сыворотке крови. Это вещество является негликозилированным белком, который сво-

бодно фильтруется через клубочковую мембрану, но не секретируется проксимальной канальцевой системой почек, а его образование практически не зависит от возраста, пола и массы тела. Скорость выведения цистатина С в основном определяется состоянием ренальной функции: чем в большей степени она нарушена, тем хуже фильтрация в почках и выше сывороточный уровень данного протеина. При этом на концентрацию цистатина С не влияет возраст, пол, рост, вес и мышечная масса. Используя этот показатель, можно рассчитать СКФ, применив уравнение Хоука. В отличие от метода Шварца, методика позволяет диагностировать ранние изменения СКФ, что дает возможность осуществить своевременную диагностику ренального повреждения [3, 6].

Результаты сопоставления СКФ, определенной с помощью цистатина С и установленной так называемым «золотым стандартом» (по клиренсу Cr-ЭДТА, иогексола и инулина), у взрослых лиц продемонстрировали высокую информативность сывороточной концентрации цистатина С в оценке функционального состояния почек [2, 8].

Цель работы – определить диагностическое значение уровня цистатина С в сыворотке крови как маркера почечного повреждения у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 29 больных с сахарным диабетом 1-го типа (СД), осложненным диабетической нефропатией, в возрасте 4–18 лет

и 30 их практически здоровых сверстников (контрольная группа) (таблица).

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по сывороточной концентрации креатинина и цистатина С, у детей и подростков с диабетической нефропатией, мл/мин

Показатель	Скорость клубочковой фильтрации	
	по креатинину	по цистатину С
<i>Me</i>	165	102,0*
<i>Q25-Q75</i>	145,0-191,5	92,0-115,0

Примечание: * – $p < 0,005$.

У всех пациентам рассчитывали СКФ по формуле Шварца:

$$\text{СКФ} = \frac{\text{Рост}}{\text{Креатинин}} \text{ Коэффициент.}$$

Значения коэффициента для детей обоого пола 2–12 лет, а также девочек старше 12 лет составили 48,6; для мальчиков старше 12 лет – 61,6. Критерием снижения функции почек считали уровень СКФ, стандартизированной на поверхность тела, ниже 90 мл/мин/1,73 м².

Содержание цистатина С определялось иммунотурбидиметрическим методом, усиленным латексными частицами (DiaSys, Германия). Он основан на определении концентрации этого вещества путем фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к цистатину С, иммобилизованными на полистироловых частицах. Уровень цистатина С в исследуемом образце определяется по калибровочной кривой с использованием соответствующих математических моделей. График строится по пяти различным калибраторам и изотоническому раствору NaCl для определения нулевого значения. Стабильность калибровки – 6 недель. Для расчета СКФ, мл/мин/1,73 м², по

концентрации цистатина С использовали уравнение Хоука:

$$\text{СКФ} = \frac{80,35}{\text{Цистатин С}} - 4,32.$$

Математический анализ цифрового материала осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Показатели были представлены медианой (Me), а также диапазоном от 25-го до 75-го перцентилей [*Q*₂₅–*Q*₇₅]. Достоверность различий определялась с помощью непараметрических критериев Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, а для относительных величин, % – углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Физиологическим обоснованием методики Шварца является существование обратной связи между сывороточным уровнем креатинина и СКФ. Однако хорошо известно, что концентрация креатинина весьма вариабельна и зависит не только от возраста и пола, в значительной степени она определяется характером метаболизма в мышечной ткани, составом тела, получаемым лечением и рядом других факторов. Возможно получение ложноотрицательного результата при значениях СКФ 40–90 мл/мин/1,73 м², так как корреляция между ней и концентрацией креатинина в этом диапазоне существенно ослабевает. С другой стороны, в ряде случаев ухудшение клубочковой фильтрации вызывает компенсаторное усиление секреции креатинина в канальцах, вследствие чего уровень СКФ завышается (ложноположительный результат) [1, 4].

При исследовании концентрации креатинина в сыворотке крови установлено, что у всех больных она находилась в пределах референтных значений – 57,2 [45,0–71,4] мкмоль/л, что объясняет высокие значения СКФ (см. таблицу).

При индивидуальном анализе снижение СКФ, т.е. нарушение ренальной функции, обнаружено только у одного пациента (3,4 %).

Сывороточный уровень цистатина С у детей контрольной группы составил 0,77 [0,69–0,82] мг/л. У пациентов с диабетической нефропатией он значительно выше – 1,10 [1,06–1,20] мг/л, $p < 0,005$, а СКФ, рассчитанная по этому показателю, как и следовало ожидать, была достоверно ниже, чем при использовании формулы Шварца.

При индивидуальном анализе выявлено, что данные значения СКФ резко отличались от таковых, рассчитанных по уровню креатинина. Установлено, что диабетическое поражение почек у детей и подростков в 100 % случаев сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,005$).

Выводы

1. Повышение уровня эндогенного креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации, определенной по формуле Шварца, имеют низкую информативность для диагностики ренального повреждения при диабетической нефропатии у детей и подростков.

2. Одновременно у этих больных отмечается повышение сывороточного уровня цистатина С и снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на его основе по уравнению Хоука. Указанные лабораторные изменения могут считаться маркерами снижения функции почек у данной категории пациентов.

Библиографический список

1. Вельков В.В. Цистатин С – новые возможности и новые задачи для лабораторной

диагностики. Ч. 2. Клинико-лабораторный консилиум 2011; 1: 27–38.

2. Вельков В.В. Цистатин С – новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Ч. 3. Клинико-лабораторный консилиум 2011; 5: 31–37.

3. Кисельникова О.В., Мозжухина Л.И., Туз В.В., Стирина Е.А. Сравнительная оценка методов определения скорости клубочковой фильтрации у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Пермский медицинский журнал 2013; 30 (1): 60–65.

4. Лойман Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. М.: Литтерра 2010; 390 с.

5. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. Под ред. А.В. Смирнова. Нефрология 2012; 16 (1): 15–89.

6. Пашикова Ю.В., Ситникова В.П. Практическое значение различных формул расчета скорости клубочковой фильтрации у детей с использованием эндогенных маркеров. Фундаментальные исследования 2013; 2 (1): 140–144.

7. Branten A.J.W., Vervoort G., Wetzels J.F.M. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation 2005; 20 (4): 707–711.

8. Lezaic V., Dajak M., Radivojevic D., Ristic S., Marincovic J. Cystatin C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome. Int Urol Nephrol 2014; 46 (7): 1447–1454.

9. Schwatz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 571–590.

Материал поступил в редакцию 21.11.2016