

УДК 616.61-07-053.2/.6

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМУЛ РАСЧЕТА СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОГЕННЫХ МАРКЕРОВ

Пашкова Ю.В., Ситникова В.П.

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Воронеж, e-mail: pashkovayulia@mail.ru

В статье представлены результаты применения нового маркера для определения функционального состояния почек в педиатрической практике – цистатина С (Цис С). Цис С – негликозилированный основной белок, продуцирующийся большинством ядросодержащих клеток с постоянной скоростью, низкая молекулярная масса которого позволяет свободно фильтроваться через клубочковую мембрану. Его уровень стабилен в системной циркуляции и относительно легок для определения. Обследовано 83 пациента от 1 месяца до 17 лет (средний возраст $4,15 \pm 5,08$ лет) с различными нефропатиями. Определена сывороточная концентрация цистатина С [$1,28 (0,2; 2,4)$] мг/л и креатинина [$0,5 (0,3; 6,5)$] мг%, а также скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам на основании креатинина, цистатина С. Проведена сравнительная характеристика определения клубочковой фильтрации различными методами исследования.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, креатинин, цистатин С, дети

PRACTICAL IMPORTANCE OF THE VARIOUS FORMULAS FOR CALCULATING OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHILDREN WITH ENDOGENOUS MARKERS

Pashkova Y.V., Sitnikova V.P.

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, Voronezh, e-mail: pashkovayulia@mail.ru

This article discusses the possibility of using a new marker for the determination of renal function in pediatric patients – cystatin C (Cyst C). Cystatin C is a nonglycosylated 13 kDa basic protein that is a member of the cystatin super-family of cysteine proteinase inhibitors. Cyst C is produced by most nucleated cells. The combination of its low molecular weight, its ability to be filtered freely by the healthy glomerulus, and its stable production rate means that the serum concentration of cystatin C is dependent on the glomerular filtration rate (GFR). OBJECTIVE: to determine the glomerular filtration rate using different methods in children. PATIENTS AND METHODS: a total of 83 patients from 1 month to 17 years (mean age $4,15 \pm 5,08$ years) with various nephropathies. Results: were determined the serum concentration of cystatin C [$1,28 (0,2, 2,4)$] mg/L, creatinine [$0,5 (0,3, 6,5)$] mg% and GFR using formulas based on creatinine and cystatin C. We compared the GFR calculated in different ways. Conclusion: by regression analysis based glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C more legitimate figures were obtained using cystatin C.

Keywords: glomerular filtration rate, creatinine, cystatin C, children

Гломерулярная ультрафильтрация характеризует возможности почек по выполнению практически всех их многообразных функций [1]. Скорость клубочковой фильтрации является наиболее надежным показателем, который в виде одного конкретного числового значения позволяет оценить функциональное состояние почек. В настоящее время ведется активный поиск простого, надежного и необременительного для пациентов и медицинского персонала метода оценки СКФ. Особую актуальность это приобретает в педиатрической нефрологии, в частности, у детей раннего возраста, когда для оценки данного параметра возникает необходимость количественного сбора мочи.

Для определения значения СКФ необходимо выбрать такое вещество, которое бы соответствовало определенным условиям: оно должно выделяться из организма только почками и свободно фильтроваться в сосудистых клубочках, не подвергаясь канальцевой реабсорбции или секреции; оно

не может метаболизироваться в организме, в том числе в почечной ткани и, наконец, не должно связываться с белками плазмы, но обязано свободно распределяться во внеклеточном пространстве [1].

Скорость клубочковой фильтрации можно установить с помощью измерения экзогенных и эндогенных маркеров. Определение концентрации экзогенных гломерулотропных маркеров (инулин, полифруктозан, ЭДТА, ДТГА, рентгеновские контрасты) считается «золотым стандартом», но данная процедура является дорогостоящей, трудоемкой, длительной и может выполняться только в специализированных лабораториях. Более удобным, но менее точным является определение концентрации эндогенных маркеров, преимущественно креатинина, с последующим вычислением СКФ по специальным формулам. Недостатки данного метода известны, поэтому претендовать на роль идеального маркера креатинин не может.

Альтернативой концентрации креатинина в сыворотке крови или клиренсу креати-

нина как эндогенному маркеру СКФ является сывороточный цистатин С.

Цистатин С – негликозилированный пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа. Это важный экстрацеллюлярный ингибитор цистеиновых протеиназ с постоянным биосинтезом. Синтезируется практически всеми ядродержащими клетками. Уровень цистатина С стабилен в системной циркуляции и мало зависит от различных факторов. Неизменность продукции цис С предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. Цистатин С свободно фильтруется в клубочках и не секретируется в канальцах [2, 7]. Многочисленные исследования подтверждают, что сывороточная концентрация цистатина С при определении СКФ в некоторых случаях превосходит по точности креатинин [3, 9].

В клинической практике сывороточная концентрация цис С как маркера скорости клубочковой фильтрации применяется редко, в том числе для оценки почечных функций у детей. Поэтому возникает необходимость периодического анализа накопленной информации о достоинствах и недостатках различных методов оценки СКФ и перспективах применения как старых, так и новых способов на практике.

Целью нашей работы стало сравнение клиренсов клубочковой фильтрации, рассчитанных различными методами, с использованием креатинина, а также нового

предиктора поражения почек – цистатина С у детей.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 83 пациента от 1 месяца до 17 лет (средний возраст $4,15 \pm 5,08$ лет), находившихся в нефрологическом и педиатрическом отделении для детей раннего возраста БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» на стационарном лечении по поводу различной почечной патологии.

Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов Biovendog (Чехия) для количественного определения цистатина С. Сыворотку крови получали путем центрифугирования образцов (1500 об/мин, 10–15 мин), замораживали и хранили при температуре -20°C . Экстинцию опытных и контрольных образцов оценивали с помощью спектрофотометра MULTISCAN EX Termo Electron Corp. (Финляндия). Результаты выражали как концентрацию цистатина С, мг/л.

Концентрация креатинина в сыворотке крови определялась кинетическим колориметрическим тестом (компенсированный метод Яффе) на анализаторе OLYMPUS (Япония) при помощи наборов реактивов Beckman Coulter (США).

Статистический анализ результатов обследования пациентов производился с использованием пакета прикладных программ BIOSTAT, «Statistica 6.0». Критический уровень статистической значимости (p) был принят за 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Демографические, антропометрические и клинические параметры обследованных детей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные клинические параметры пациентов

Показатели	Значение	
Пол (%)	девочки	56,6
	мальчики	43,4
Возраст, года	$M \pm \sigma$	$Me (min; max)$
	$4,15 \pm 5,08$	1,75(0,02; 17)
Рост, м	$0,97 \pm 0,37$	0,83 (0,53; 1,87)
Вес, кг	$20,44 \pm 19,4$	12 (3,3; 90)
Площадь поверхности тела, m^2	$0,72 \pm 0,47$	0,52 (0,22; 2,07)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{m}^2$	$17,67 \pm 3,31$	16,99 (11,75; 30,78)
Сывороточная концентрация креатинина, мг %	$0,62 \pm 0,72$	0,5 (0,3; 6,5)
Сывороточная концентрация цистатина С, мг/л	$1,3 \pm 0,38$	1,28 (0,2; 2,4)

У всех детей с патологией мочевыделительной системы проводилось исследование сывороточной концентрации цистатина С и креатинина. Медиана сывороточной концентрации креатинина и цистатина С составила 0,5 мг % и 1,28 мг/л соответственно.

Согласно рекомендациям National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) 2003 для расчета СКФ у детей рекомендуется использование формул по Schwartz G.J., 1976 [13] и Counahan R., 1976 [6]. В нашем исследовании скорость клубочковой филь-

трации определялась по формулам на основании креатинина (Schwartz G.J., 1976; Counahan R., 1976; Léger F., 2002 [12]); на основании цистатина С (Grubb A., 2005 [10]; Zappitelli M., 2006 [15]; Filler G., 2003

[8]; Bokenkamp A., 1999 [4]; Larsson A., 2004 [11]), а также на основании концентрации креатинина и цистатина С в сыворотке крови (Bouvet Y., 2006 [5]; Schwartz G.J., 2009 [14]; Zappitelli M., 2006 [15]) (табл. 2).

Таблица 2

Скорость клубочковой фильтрации с использованием различных формул

Формула для расчета СКФ	$M \pm \sigma$, мл/мин/1,73 м ²	Me (min; max), мл/мин/1,73 м ²
<i>Формулы на основании сывороточной концентрации креатинина</i>		
Schwartz G.J. (1976)	98,83 ± 31,42	102,3 (5,12; 173,2)
Counahan R.	82,18 ± 22,21	83,1 (4,9; 135,4)
Léger F.	103,5 ± 21,83	104 (25,9; 150,6)
<i>Формулы на основании сывороточной концентрации цистатина С</i>		
Grubb A.	87,11 ± 62,76	73,52 (19,46; 382)
Zappitelli M. ₁	106,1 ± 33,59	101,4 (33,35; 211,5)
Filler G.	74,12 ± 29,54	69,44 (34,28; 201,8)
Bokenkamp A.	92,33 ± 38,93	86,63 (36,68; 256,4)
Larsson A. ₁	61,42 ± 28,43	56,56 (25,58; 187,6)
Larsson A. ₂	76,7 ± 48,15	67,26 (24,85; 302,8)
<i>Комбинированные формулы на основании сывороточной концентрации креатинина и цистатина С</i>		
Bouvet Y.	75,97 ± 27,91	73,56 (8,96; 208,8)
Schwartz G.J. (2009)	82,99 ± 21,58	81,41 (11,01; 122,7)
Zappitelli M. ₂	75,69 ± 20,91	73,36 (14,53; 147,7)

В детской практике из расчетных методов исследования наибольшее распространение получила формула, предложенная Schwartz G.J. в 1976 г., показатели которой мы использовали в нашем сравнительном анализе. Медиана СКФ, рассчитанной на основании сывороточной концентрации цистатина С и при помощи комбинированных формул, была ниже СКФ по Schwartz G.J. (1976), что может свидетельствовать о большей чувствительности нового маркера по сравнению с креатинином, способного выявить понижение СКФ в более ранние сроки. Поэтому особое внимание привлекли форму-

лы расчета СКФ на основании сывороточной концентрации креатинина и цистатина С. Значения СКФ, рассчитанные по данным формулам, имели высокую и среднюю положительную корреляционную зависимость с данными СКФ по Schwartz G.J. (1976): по Bouvet Y. $r = 0,56$, по Schwartz G.J. (2009) $r = 0,81$, по Zappitelli M.₂ $r = 0,44$ ($p < 0,05$).

При изучении влияния сывороточной концентрации креатинина и цистатина С на СКФ по Bouvet Y. обнаружена отрицательная корреляционная зависимость: $r = -0,28$; $p = 0,008$ и $r = -0,68$; $p = 0,0001$ соответственно (рис. 1)

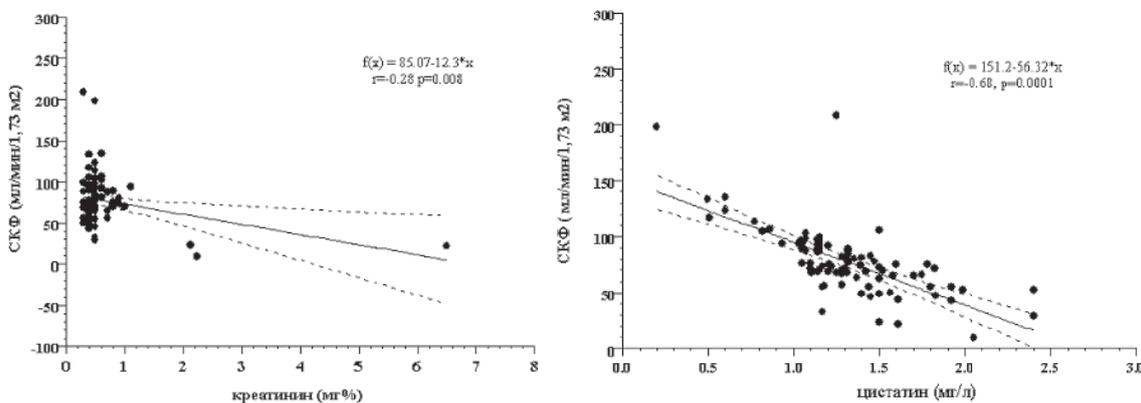


Рис. 1. Регрессионная прямая зависимости СКФ по Bouvet Y. от сывороточной концентрации креатинина и цистатина С

Значимая отрицательная линейная связь выявлена и при определении зависимости между показателями СКФ по Schwartz G.J.

(2009) и концентрацией креатинина ($r = -0,47$; $p = 0,0001$), а также цистатина С ($r = -0,63$; $p = 0,0001$) в сыворотке крови (рис. 2).

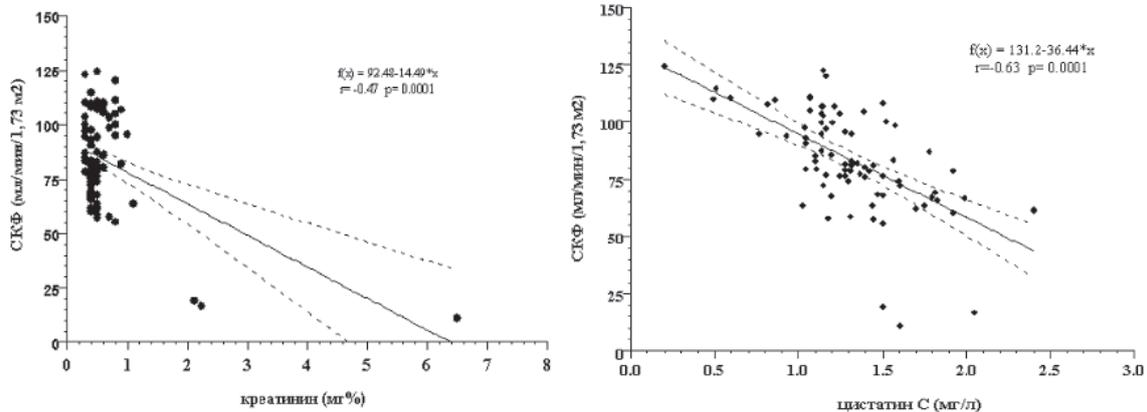


Рис. 2. Регрессионная прямая зависимости СКФ по Schwartz G.J. от сывороточной концентрации креатинина и цистатина С

При определении клиренса клубочковой фильтрации по Zappitelli M. также выявлена отрицательная корреляция между значениями

СКФ и показателями креатинина ($r = -0,39$; $p = 0,0002$) и цистатина С ($r = -0,78$; $p = 0,0001$) в сыворотке крови (рис. 3).

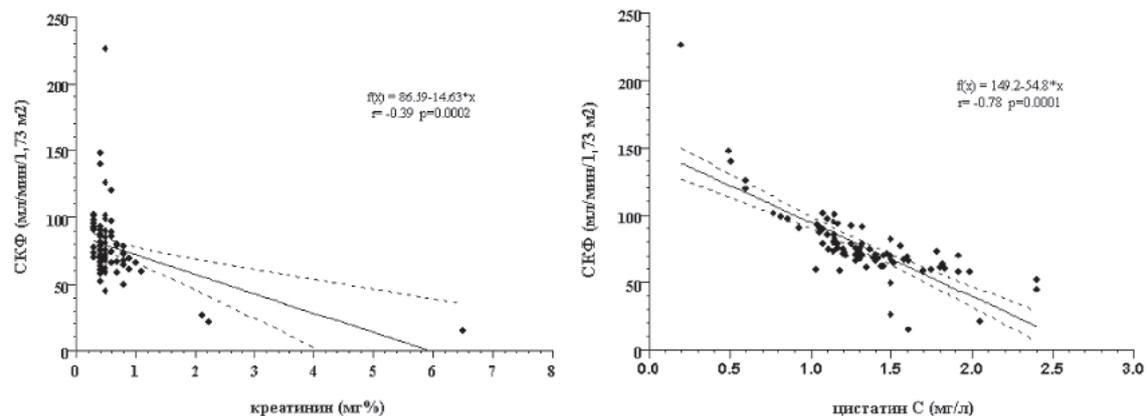


Рис. 3. Регрессионная прямая зависимости СКФ по Zappitelli M. от сывороточной концентрации креатинина и цистатина С

Все значения СКФ имели высокую и низкую корреляционную зависимость с цистатином С, то есть при увеличении концентрации отмечалось значимое снижение клиренса клубочковой фильтрации, в то время как у креатинина отмечалась достоверная низкая и средняя отрицательная корреляционная зависимость.

Заключение

Таким образом, при проведении регрессионного анализа зависимости скорости клубочковой фильтрации от концентрации креатинина и цистатина С более закономерные показатели были получены при использовании цистатина С, что позволяет более точно оценить почечные функции, а следовательно, своевременно диагностировать поражение почек в клинической практике,

правильно дозировать потенциально нефротоксичные лекарственные препараты и оценивать потенциальную нефротоксичность рентгеноконтрастных препаратов. Необходимы дополнительные исследования для оценки перспектив использования данного маркера и более широкое внедрение данного диагностического теста в педиатрической практике.

Список литературы

1. Каюков И.Г. Цистатин в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – Т.16, № 1. – С. 22–39.
2. Смирнов А.В. Проблема оценки клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есян и др. // Нефрология. – 2005. – Т.9, № 3. – С. 16–27.
3. Andersen T. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? / T. An-

dersen, A. Eskild-Jensen, J. Frøkiaer et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24, № 5 – P. 929–941.

4. Bokenkamp A. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients / A. Bokenkamp, M. Domanetzki, R. Zinck, G. Schumann, D. Byrd, J. Brodehl // *Clin. Chem.* – 1999. – Vol. 45, № 10. – P. 1866–1868.

5. Bouvet Y. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels / Y. Bouvet, F. Bouissou, Y. Coulais, et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, № 9. – P. 1299–1306.

6. Counahan R. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children / R. Counahan, C. Chantler, S. Ghazali, B. Kirkwood, F. Rose, T.M. Barratt // *Arch. Intern. Med.* – 1976. – Vol. 51. – P. 875–878.

7. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research / G. Filler [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 38, № 1. – P. 1–8.

8. Filler G. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? / G. Filler, N. Lepage // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 981–985.

9. Finney H. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children / H. Finney, D.J. Newman, H. Thakkar et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – Vol. 82, № 1. – P. 71–75.

10. Grubb A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children / A. Grubb, U. Nyman, J. Björk, V. Lindström, B. Rippe, G. Sterner, A. Christensson // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51, № 8. – P. 1420–1431.

11. Larsson A. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L / A. Larsson, J. Malm, A. Grubb, L.O. Hansson // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2004. – Vol. 64. – P. 25–30.

12. Léger F. Estimation of glomerular filtration rate in children / F. Léger, F. Bouissou, Y. Coulais, M. Tafani and E. Chatelut // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 903–907.

13. Schwartz G.J. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine / G.J. Schwartz, G.B. Haycock, C.M. Jr. Edelmann, A. Spitzer // *Pediatrics.* – 1976. – Vol. 58. – P. 259–263.

14. Schwartz G.J. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / George J. Schwartz, Alvaro Munoz, Michael F. Schneider, Robert H. Mak, Frederick Kaskel, Bradley A. Warady and Susan L. Furth // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 629–637.

15. Zappitelli M. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children / M. Zappitelli, P. Parvex, L. Joseph, G. Paradis, V. Grey, S. Lau, L. Bell // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 221–230.

References

1. Kajukov I.G., Smirnov A.V., Jemanujel' V.L. *Nefrologija.*, 2012, T. 16, no. 1, pp. 22–39.

2. Smirnov A.V., Kajukov I.G., Esajan A.M., Kucher A.G., Degtereva O.A. *Nefrologija.*, 2005, T. 9, no. 3, pp. 16–27.

3. Andersen T., Eskild-Jensen A., Frøkiaer J., Brochner-Mortensen J. *Pediatr. Nephrol.*, 2009, Vol.24, no.5, pp. 929–941.

4. Bokenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., Schumann G., Byrd D., Brodehl J. *Clin. Chem.*, 1999, Vol.45, no. 10, pp. 1866–1868.

5. Bouvet Y., Bouissou F., Coulais Y., Séronie-Vivien S., Tafani M., Decramer S., Chatelut E. *Pediatr. Nephrol.*, 2006, Vol. 21, no. 9, pp. 1299–1306.

6. Counahan R., Chantler C., Ghazali S., Kirkwood B., Rose F., Barratt T. *Arch. Intern. Med.*, 1976, Vol. 51., pp. 875–878.

7. Filler G., Bokenkamp A., Hofmann W., Le Bricon T., Martinez-Bru C., Grubb A. *Clin. Biochem.*, 2005, Vol. 38, no.1, pp. 1–8.

8. Filler G., Lepage N. *Pediatr. Nephrol.*, 2003, Vol.18, pp. 981–985.

9. Finney H., Newman D., Thakkar H., Fell J., Price C. *Arch. Dis. Child.*, 2000, Vol. 82, no 1, pp. 71–75.

10. Grubb A., Nyman U., Björk J., Lindström V., Rippe B., Sterner G., Christensson A. *Clin. Chem.*, 2005, Vol. 51, no. 8, pp. 1420–1431.

11. Larsson A., Malm J., Grubb A., Hansson L. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2004, Vol. 64, pp. 25–30.

12. Léger F., Bouissou F., Coulais Y., Tafani M., Chatelut E. *Pediatr. Nephrol.*, 2002, Vol. 17, pp. 903–907.

13. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C., Spitzer A. *Pediatrics.*, 1976, Vol. 58, pp. 259–263.

14. Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., Furth S.L. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, Vol. 20, pp. 629–637.

15. Zappitelli M., Parvex P., Joseph L., Paradis G., Grey V., Lau S., Bell L. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006, Vol. 48, pp. 221–230.

Рецензенты:

Логвинова И.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Воронеж;

Стахурлова Л.И., д.м.н., доцент кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 10.01.2013.