

Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП

О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов
Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Cystatin C as a marker of renal functions in children with CKD

O.V. Komarova, A.N. Tsygin, A.G. Kucherenko, I.E. Smirnov
Scientific center of Children health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, дети.

В современной нефрологии фильтрационную функцию почек принято оценивать по уровню эндогенного креатинина или при применении расчетных формул (в детской практике наибольшее распространение для расчета СКФ получила формула Шварца). В последние годы возрос интерес к цистатину С как альтернативному маркеру оценки состояния почечных функций. Целью нашего исследования было определить уровень цистатина С в сыворотке крови у детей с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) и установить его значение для оценки фильтрационной функции почек. Было обследовано 105 детей с ХБП 1, 2, 3-й стадии, определенной по СКФ, рассчитанной по формуле Шварца. У детей с ХБП 1-й стадии уровень цистатина С крови составил в среднем $1144,3 \pm 170$ нг/мл, что достоверно не отличалось от значений в группе сравнения – 870 ± 200 нг/мл и референтных значений по данным исследования Filler с соавт. (1999) – 940 ± 270 нг/мл. При этом у детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом (СКФ >90 мл/мин) этот показатель был достоверно выше нормальных значений: 1647 ± 263 нг/мл ($p < 0,05$). Уровень цистатина С у детей в ремиссию стероид-чувствительного/стероид-зависимого нефротического синдрома (СКФ >90 мл/мин) достоверно не отличался от значений в группе сравнения – 988 ± 230 нг/мл. У детей с ХБП 2-й и 3-й стадии уровень цистатина С был достоверно выше, чем в группах с ХБП 1-й стадии, контроля и референтных показателей (1754 ± 325 и 3171 ± 918 нг/мл соответственно). Таким образом, было выявлено значимое повышение уровня цистатина С у детей с СКФ <90 мл/мин. У детей в функционально компенсированной стадии уровень цистатина С превышал нормальные значения у пациентов с прогностически неблагоприятными вариантами ХБП, что подтверждает предположение о том, что данный биохимический показатель может служить ранним маркером снижения фильтрационной функции почек.

In modern nephrology GFR is usually estimated by serum creatinine level or calculated with e-formulas. In pediatric nephrology the Schwartz formula is frequently used. Recently cystatin C (CsC) was suggested as an alternative marker for GFR estimation. The aim of our study was to determine the level of cystatin C and to evaluate this marker for the assessment of renal function in children with different stages of chronic kidney diseases (CKD). 105 children with CKD 1–3 st. were examined.

In children with CKD 1 st. the average serum CsC levels was $1144,3 \pm 170$ ng/ml with no significantly different from the comparison group (870 ± 200 ng/ml) and from the reference figure of 940 ± 270 ng/ml reported by Filler (1999). In children with steroid-resistant nephrotic syndrome (GFR >90 ml/min) the CsC level was significantly higher than in the control and reference groups 1647 ± 263 ng/ml ($p < 0,05$). In children in remission stage of steroid-sensitive/steroid-dependent nephrotic syndrome (GFR >90 ml/min) the CsC level did not differ significantly from its values in the comparison groups 988 ± 230 ng/ml. In children with non-glomerular pathology (GFR >90 ml/min) the level of CsC was higher, $1185,7 \pm 191$ ng/ml. Children with CKD 2 and 3 st. had significantly higher CsC serum level than in the CKD-1 patients, and in control and reference groups (1754 ± 325 and 3171 ± 918 ng/ml, correspondingly).

Thus, we found a significant increase in the serum CsC level in children with GFR <90 ml/min. In functionally compensated stages of CKD a significantly higher CsC level was found in patients with poor prognostic variants of CKD. This confirms that cystatin C to be an early marker for GFR estimation.

Key words: chronic kidney disease, GFR, cystatin C, children

Как известно, главная опасность большинства хронических заболеваний почек – это их неуклонное прогрессирование до терминальной ХПН. В связи с этим задача нефролога состоит в правильной оценке скорости прогрессирования болезни и своевременном использовании адекватной терапии с целью замедления этого процесса [4]. По современным представлениям, существует четкая классификация стадий хронических болезней почек (ХБП), основанная на рекомендациях K/DOQI, которая уже достаточно широко применяется во взрослой нефрологии и постепенно внедряется в детскую практику [9]. В основе этой классификации лежит главный параметр оценки функционального состояния почек – скорость клубочковой фильтрации.

Что такое скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и как достоверно ее определить? СКФ – это объем ультрафильтрации плазмы через клубочковый фильтр в единицу времени. Для определения скорости клубочковой фильтрации в клинической практике нефролога принято использовать метод клиренса ряда эндогенных и экзогенных маркеров (инулин, эндогенный креатинин, ЭДТА), которые фильтруются в почечных клубочках, не реабсорбируются и не секретируются почечными канальцами.

Инулин (полисахарид фруктозы) наиболее полно обладает этими свойствами и долго рассматривался как «золотой стандарт» для расчета СКФ. Однако его применение является дорогостоящим и требует больших затрат времени для врача и пациента в связи с длительным мониторингом

концентрации инсулина в крови и моче. С 60-х годов прошлого века для оценки СКФ стали применять другие экзогенные препараты: радиоизотопные и радиоконтрастные агенты. Преимущество их заключалось в том, что СКФ вычислялась по скорости их выведения из плазмы без измерения их концентрации в моче [7]. Недостатки этих методик заключаются в их высоком токсическом действии, особенно при частом использовании, а также в сложности хранения, обработки и использования самого материала.

В повседневной практике для оценки почечных функций на протяжении многих лет принято использовать показатель эндогенного креатинина в плазме и расчет его клиренса. Креатинин максимально близок к идеальному веществу для оценки скорости клубочковой фильтрации, так как:

- у пациентов со стабильными почечными функциями содержание креатинина крови обычно постоянно;
- креатинин свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется, но секретируется (до 15%) в почечных канальцах;
- точность и доступность методики определения креатинина в сыворотке и моче в различных лабораториях достаточно высока.

Среди недостатков этого показателя следует отметить зависимость уровня креатинина крови от возраста, пола и массы тела.

В настоящее время для оценки скорости клубочковой фильтрации широко используются специальные расчетные формулы, позволяющие рассчитать СКФ по уровню креатинина крови с учетом дополнительных факторов (роста, веса, возраста пациента) [13, 16].

У взрослых чаще всего применяют формулу Кокрофта–Голта (Cockcroft–Goult) (мл/мин):

$$\text{СКФ} = 88 \times [140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)} / 72 \times \text{креатинин сыв. (мкмоль/л)}$$

У женщин полученный результат умножают на 0,85. Эта формула может использоваться и в педиатрической практике для расчета СКФ детям старше 12 лет и подросткам.

У детей достаточно широкое применение, в том числе в нашей клинике, нашла формула, предложенная в 1976 г. Шварцем [9, 15].

$$\text{СКФ} = \text{рост (см)} / \text{креатинин сыв. (мг/дл)} \times \text{коэфф.}$$

$$\text{Коэфф.} = 0,55 \text{ (дети 2–12 лет, девочки старше 12 лет)}$$

$$\text{Коэфф.} = 0,70 \text{ (мальчики старше 12 лет)}$$

При измерении уровня креатинина крови в мкмоль/л коэфф. = 48,6 и 61,6 соответственно.

По данным разных авторов, СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, сопоставима с СКФ, определяемой при измерении клиренса эндогенного инулина или радиоизотопных агентов [16].

Однако точность приведенных выше методов не является абсолютной для определения СКФ, что требует продолжения поиска вещества, надежно отражающего фильтрационную способность почки.

В последние годы возрос интерес к цистатину С (ЦсС) как альтернативному маркеру оценки состояния почечных функций [8, 20]. Цистатин С – белок, принадлежащий 2-й группе генетического семейства цистатинов, с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Ген цистатина С локализуется в хромосоме 20. Цистатин С продуцируется большинством ядерных клеток, он обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях. Уровень

ЦсС стабилен в системной циркуляции [3].

Большой интерес представляют исследования, доказавшие значение этого показателя в качестве предиктора риска развития сердечно-сосудистой патологии, а также как высокочувствительного маркера почечной функции [1, 6]. Цистатин отвечает основным требованиям для оценки фильтрации: свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. Исследования показали, что уровень цистатина С в крови не зависит от массы тела и роста, а также от мышечной массы и пола. В ряде исследований показана эквивалентность креатинина и цистатина для оценки СКФ, ряд работ демонстрирует достоверно более высокую значимость цистатина С как маркера функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности [2, 14].

Так, исследователями Premaratne, Maclsaac, Finch было показано, что последовательное измерение уровней цистатина С является более точным методом диагностики снижения почечной функции у пациентов с диабетом 1-го типа, чем по уровню сывороточного креатинина. Этот вывод был сделан при сопоставлении методов, основанных на измерении цистатина С и креатинина в крови, с результатами прямой оценки почечной функции с помощью клиренса ^{99m}Технеций-диэтилен-триамин-пента-уксусной кислоты (изотопной скорости клубочковой фильтрации) [12].

Исследования последних 10 лет показали, что уровень цистатина С коррелирует с СКФ (вычисленной по формуле Кокрофта и при использовании радиоконтрастного агента Йофаламата) лучше, чем сывороточный креатинин. Эти исследования проводились у здоровых взрослых, у взрослых пациентов с различными стадиями хронической болезни почек и трансплантированных больных [13, 1–21].

В настоящее время цистатин С определяется в биологическом материале тремя основными методами: иммуноферментным (ELISA), иммунотурбидиметрическим (PETIA) и иммунонефелометрическим (PENIA). Метод ELISA имеет преимущество при измерении низких концентраций данного биомаркера. Референсные значения для уровня цистатина С в сыворотке крови отличаются в зависимости от метода его определения. Так, для нефелометрического метода Galteau и соавт. [27] получены следующие значения: $0,75 \pm 0,089$ мг/л для детей в возрасте 4–19 лет, $0,74 \pm 0,100$ мг/л для мужчин и $0,65 \pm 0,085$ мг/л для женщин (в возрасте 20–59 лет), $0,83 \pm 0,103$ мг/л для пожилых людей (≥ 60 лет). Короленко и соавт. [2] исследовали концентрацию цистатина С в сыворотке крови и моче доноров (16 человек возраста 20–40 лет) методом иммуноферментного анализа. Уровень цистатина С в сыворотке крови у практически здоровых лиц составил $1043,1 \pm 107,5$ нг/мл и соответствовал данным других исследователей. По данным исследования Filler с соавт. (1999), средний уровень цистатина С у 261 ребенка с СКФ выше 90 мл/мин/1,73 м² составляет 940 ± 270 нг/мл [8].

Таким образом, в настоящее время цистатин С рассматривается как достоверный показатель для оценки фильтрационной функции почек. В современной литературе продолжает дискутироваться вопрос о правомочности рассмотрения его в качестве наиболее раннего маркера по сравнению с другими методами определения почечных функций.

В связи с этим **целью** нашего исследования было определить уровень цистатина С в сыворотке крови у детей с различными стадиями хронической болезни почек и установить значение этого показателя для оценки фильтра-

ционной функции.

Пациенты и методы. Было обследовано 105 детей с ХБП 1, 2, 3-й стадии, определенной по СКФ, рассчитанной по формуле Шварца. Для настоящего исследования пациенты были разделены на 4 группы.

Первую группу составили 43 ребенка с хронической болезнью почек 1-й стадии (СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, >90 мл/мин). У 19 детей (подгруппа А) на момент исследования была диагностирована активная стадия стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС), морфологические диагнозы: мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) – 8 пациентов, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – 7 больных, 4 детей с волчаночным нефритом III и IV класса. 10 пациентов (подгруппа В) находились в стадии ремиссии стероидчувствительного/стероидзависимого нефротического синдрома, морфологический диагноз – болезнь минимальных изменений. Также в первую группу были включены 14 пациентов (подгруппа С) с рефлюкс-нефропатией (4), поликистозом почек аутосомно-доминантным вариантом (4), состоянием после перенесенного ГУСа (6). У всех детей подгруппы С определялась протеинурия от 0,5 до 1 г/сут, артериальная гипертензия 1-й степени диагностирована у 40% детей этой подгруппы.

Во вторую группу были включены 26 детей со 2-й стадией ХБП (СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, была ниже 90 мл/мин, но выше 60 мл/мин). При этом 12 детей (подгруппа А) находились в активной стадии стероид-резистентного нефротического синдрома (МПГН – 4, ФСГС – 5, наследственный нефрит с нефротическим синдромом – 3), и 14 детей (подгруппа В) с негломерулярной патологией (рефлюкс-нефропатия – 4, состояние после перенесенного ГУСа – 6, поликистоз почек, аутосомно-доминантный вариант – 4). В подгруппе В протеинурия в пределах 0,5–1 г/сут была выявлена у 65% детей, 1–1,5 г/сут – в 35% случаев.

Третью группу составили 26 пациентов с 3-й стадией ХБП (СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, была ниже 60 мл/мин). У 10 детей (подгруппа А) констатирована активная стадия нефротического синдрома (ФСГС – 6, МПГН – 2, наследственный нефрит с нефротическим синдромом – 2). 16 пациентов (подгруппа В) наблюдались с диагнозами: рефлюкс-нефропатия – 4, состояние после перенесенного ГУСа – 8, поликистоз почек, аутосомно-доминантный вариант – 4. Протеинурия сохранялась в пределах от 0,5 до 1 г/сут у 60% детей данной подгруппы, от 1 до 1,5 г/сут – у 40% детей, у 40% детей протеинурия сочеталась с артериальной гипертензией. На момент обследования все пациенты не получали препаратов с нефротоксическим эффектом.

В четвертой группе – группе сравнения уровень цистатина С определялся у 10 детей в возрасте от 6 до 16 лет, у которых при обследовании не было выявлено патологии почек и нарушения их функций.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программных пакетов «Statistica 6.0», «Microsoft Excel 2003».

Полученные результаты и обсуждение

В первой группе у детей с ХБП 1-й стадии уровень цистатина крови составил в среднем $1144,3 \pm 170$ нг/мл, что достоверно не отличалось от значений в группе сравнения и референтных значений (по данным Filler с соавт., 1999) – 870 ± 200 и 940 ± 270 нг/мл соответственно. При этом у

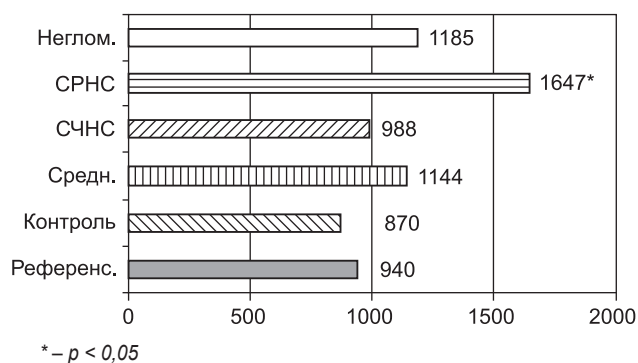


Рис. 1. Уровень цистатина С в сыворотке (нг/мл) у детей с ХБП 1-й стадии

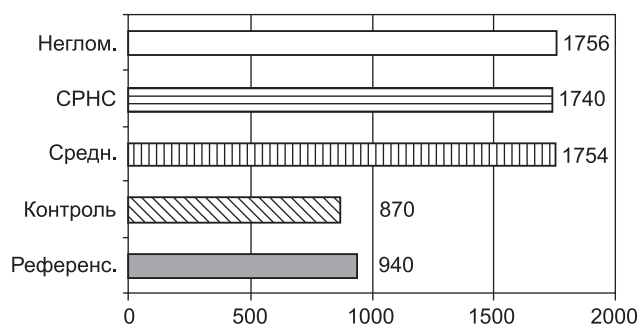


Рис. 2. Уровень цистатина С в сыворотке (нг/мл) у детей с ХБП 2-й стадии

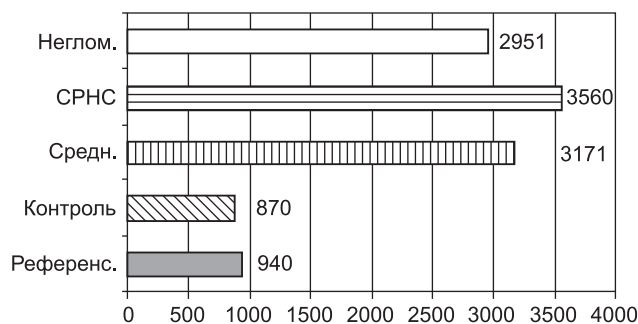


Рис. 3. Уровень цистатина С в сыворотке (нг/мл) у детей с ХБП 3-й стадии

детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом (подгруппа А) этот показатель составил 1647 ± 263 нг/мл, что было достоверно выше ($p < 0,05$) значений контрольной и референтной групп.

Уровень цистатина С у детей в ремиссию стероидчувствительного/стероидзависимого нефротического синдрома (подгруппа В) достоверно не отличался от нормальных значений и составил 988 ± 230 нг/мл. Уровень ЦсС в подгруппе С с негломерулярной патологией был в среднем $1185,7 \pm 191$ нг/мл, что было выше значений контрольной и референтной групп, однако достоверной разницы в этих показателях не отмечено (рис. 1).

У детей с ХБП 2-й стадии, которые составили вторую группу, средний уровень цистатина С составил 1754 ± 325 , что достоверно выше, чем в среднем у детей первой группы, группы контроля и средних референтных значений ($p < 0,05$). При определении значений цистатина С у детей во 2-й группе с СРНС (подгруппа А) и с негломерулярной патологией (подгруппа В) было показано, что показатели между собой значимо не различались (17403 ± 63 и 1756 ± 325 соответственно) (рис. 2).

В 3-й группе детей уровень цистатина С был достоверно выше, чем в группе 1, группе сравнения и средних референсных значений, и составлял в среднем 3171 ± 918 нг/мл. При этом следует отметить, что самые высокие показатели уровня цистатина С отмечены у детей в активную стадию СРНС: в среднем 3590 ± 904 нг/мл, у детей в подгруппе с негломерулярной патологией уровень цистатина С составил 2951 ± 815 (рис. 3).

Таким образом, было выявлено значимое повышение уровня цистатина С у детей со снижением фильтрационной функции почек (группы 2 и 3). Наибольший интерес представляет 1-я группа включенных в исследование детей в функционально компенсированной стадии хронической болезни почек. Было отмечено, что уровень цистатина С был наиболее высоким именно в подгруппе А с прогностически неблагоприятным СРНС еще при СКФ выше 90 мл/мин.

Выявленная закономерность дает основание предположить, что цистатин С может служить более ранним маркером снижения фильтрационной функции почек у детей. В пользу этого свидетельствует достоверное повышение уровня цистатина С у детей с нормальной СКФ, рассчитанной по формуле Шварца, в группе пациентов с прогностически неблагоприятными вариантами СРНС, а также тенденция к повышению этого показателя в подгруппе детей с негломерулярной патологией без гиперазотемии, но при наличии таких факторов прогрессирования болезни, как протеинурия и артериальная гипертензия.

Литературные данные и результаты собственно исследования свидетельствуют о том, что в настоящее время цистатин С может рассматриваться не только как адекватный показатель состояния почечных функций, но и как возможный биомаркер воспаления и эндотелиальной дисфункции [5, 11, 18]. Об этом свидетельствует большой спектр работ по изучению связи кардиоваскулярных рисков у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и уровня ЦсС крови. Интерес для нефрологов представляет работа Strevens et al. (2003), в которой была продемонстрирована прямая корреляция между степенью повышения уровня цистатина С в крови и выраженностью структурных изменений эндотелия сосудов при микроскопии почечной ткани у беременных женщин с преэклампсией [17]. Выявление в нашем исследовании наиболее высоких значений цистатина С у детей с активным стероидрезистентным нефротическим синдромом как в функционально компенсированной стадии, так и при снижении клубочковой фильтрации дает возможность предположить, что цистатин С может являться опосредованным показателем степени выраженности патогенетических механизмов развития почечной патологии.

Литература

1. Виллевальде С.В., Гудгалис Н.И., Кобалава Ж.Д. Цистатин С как новый маркер нарушения функции почек и сердечно-сосудистого риска // Кардиология. 2010. № 6. С. 78–82.
2. Короленко Т.А., Черканова М.С., Филатова Т.Г. и др. Возрастные изменения содержания цистатина С и С-реактивного белка у здоровых лиц // Terra medica nova. 2007. № 1. С. 13.
3. Резниченко Н.Е., Панфилова Е.Ю., Данкавецова Е.Н. и др. Возможности использования цистатина в кардиологии // Медицинский алфавит. Больница. 2009. № 3. С. 23–26.
4. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В. и др. Нефротический синдром // Клинические рекомендации по педиатрии, под ред. Баранова А.А. М.: Геотар-Медиа, 2009. С. 239–261.
5. Arpegard J., Ostergren J., de Faire U. et al. Cystatin C – marker of peripheral atherosclerotic disease // Atherosclerosis. 2008. Vol. 199 (2). P. 397–401.

6. Bouvet Y., Bouissou F., Coulais Y. et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels // *Pediatr. Nephrol.* 2006. Vol. 21. P. 1299–1306.
7. Gaspari F., Perico N., Ruggenti P. et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995. Vol. 6. P. 257–263.
8. Filler G., Priem F., Vollmer I., Gellermann J., Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate // *Pediatr. Nephrol.* 1999. Vol. 13. P. 501–505.
9. Mattman, Eintracht Sh., Mock T. et al. Estimating Pediatric Glomerular Filtration Rates in the Era of Chronic Kidney Disease Staging // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 487–496.
10. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49 (Suppl. 2). P. 1–180.
11. Okura T., Jotoku M., Irita J. et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension // *Clin. Exp. Nephrol.* 2010. Aug 31. P. 13–17.
12. Premaratne E., MacIsaac R.J., Finch S. et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31 (5). P. 971–973.
13. Pierrat A., Gravier E., Saunders C. et al. Predicting GFR in children and adults: A comparison of the Cockcroft–Gault, Schwartz, and Modification of Diet in Renal Disease formulas // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. P. 1425–1436.
14. Reese P., Feldman H. More Evidence that Cystatin C Predicts Mortality Better than Creatinine // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 2088–2090.
15. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine // *Pediatrics.* 1976. Vol. 58. P. 259–263.
16. Stevens L.A., Levey A.S. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 2305–2313.
17. Strevens H., Wide-Svensson D., Grubb A. et al. Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies // *BJOG.* 2003. Vol. 110. P. 825–830.
18. Taglieri N., Koenig W., Kaski J.C. Cystatin C and Cardiovascular Risk // *Clin. Chem.* 2009. № 1. Vol. 55 (11). P. 1932–1943.
19. Zappitelli M., Parvex P., Joseph L. et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48. P. 221–230.
20. Ylinen E.A., Ala-Houhala M., Harmoinen A.P.T., Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients // *Pediatr. Nephrol.* 1999. Vol. 13. P. 506–509.
21. White C., Akbari A., Hussain N. et al. Estimating Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplantation: A Comparison between Serum Creatinine and Cystatin C – Based Methods // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 3763–3770.

Получено 27.09.2010 – принято к печати 22.11.2010