

УДК 616.61-002.2-053.2-076/.078:612.411:577.112

С.В. Кушніренко

Оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С у дітей з хронічною хворобою нирок 1–3 ст. (3а і 3б)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):12-17; doi 10.15574/SP.2019.102.12

For citation: Kushnirenko SV. (2019). Cystatin C - based evaluation of the estimated glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease 1-3 st. (3a and 3b). Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 12-17. doi 10.15574/SP.2019.102.12

Мета: оцінити розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на підставі сироваткової концентрації цистатину С (ЦсС) (рШКФц) у дітей із хронічною хворобою нирок (ХХН) 1–3 ст. (3а і 3б), користуючись рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli та Pediatric GFR Calculator — NKf.

Матеріали і методи. У 132 дітей віком від 2 до 17 років з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) визначали сироваткову концентрацію ЦсС і розраховували ШКФ за рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli і Pediatric GFR Calculator — NKf.

Результати. Значення концентрації ЦсС у сироватці крові дітей з ХХН 3а ст. ($1,41 \pm 0,03$ мг/л) і ХХН 3б ст. ($1,97 \pm 0,1$ мг/л), відповідали однаковій рШКФц, отриманій при кожній з підстадій за рівняннями M. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator — NKf, на відміну від пацієнтів з ХХН 1 ст., у яких рШКФц визначена за Pediatric GFR Calculator — NKf зменшила у 62,7% пацієнтів ШКФ нижче 90 мл/хв/1,73м², потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. Проведений порівняльний аналіз рШКФц у пацієнтів з ХХН 3а ст. і ХХН 3б ст. продемонстрував достовірну різницю між підстадіями при розрахунку за трьома рівняннями ($p < 0,001$) і у порівнянні з об'єднаним варіантом ХХН 3 ст. і ХХН 1–2 ст. ($p < 0,01$, $p < 0,001$) відповідно, що доводить доцільність і необхідність поділу ХХН 3 ст. на підстадії 3а і 3б.

Проведений регресійний аналіз для всієї вибірки пацієнтів, включених в дослідження, дозволив встановити наявність високого ступеня зв'язку між величинами і зворотної кореляційної залежності рШКФц від рівня ЦсС за рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli або Pediatric GFR Calculator — NKf ($r = -0,93$; $r = -0,92$; $r = -0,94$ відповідно).

Висновки. Оцінка рШКФц на підставі сироваткової концентрації ЦсС у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) підтвердила доцільність розмежування ХХН 3 ст. на підстадії 3а ст. і 3б ст. у дитячій популяції.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчі норми та вимоги щодо проведення біомедичних досліджень.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: цистатин С, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, діти, хронічна хвороба нирок.

Cystatin C — based evaluation of the estimated glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease 1–3 st. (3a and 3b)

S.V. Kushnirenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: to evaluate the estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on the cystatin C (CsC) serum concentration (eGFRc) in children with chronic kidney disease (CKD) 1–3 st. (3a and 3b) using the equations of F.J. Hoek, M. Zappitelli and Pediatric GFR Calculator — NKf.

Materials and methods. CsC serum concentration was determined and eGFR was calculated in 132 children aged 2 to 17 with CKD 1–3 st. (3a and 3b) using the equations of F.J. Hoek, M. Zappitelli and Pediatric GFR Calculator/NKf.

Results. CsC blood serum concentration values in children with CKD 3a st. (1.41 ± 0.03 mg/l) and CKD 3b st. (1.97 ± 0.1 mg/l) corresponded to the same eGFRc obtained at each of the sub-stages by equations of M. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator -NKf, in contrast to patients with CKD 1 st., in which eGFRc according to Pediatric GFR Calculator NKf in 62.7% of patients decreased the GFR below 90 ml/min/1.73m², potentially transferring them into CKD 2 st. A comparative analysis of eGFRc made in patients with CKD 3a st. and CKD 3b st. showed a significant difference between the sub-stages when calculated using the three equations ($p < 0.001$) and as compared to the combined option of CKD 3 st. and CKD 1–2 st. ($p < 0.01$, $p < 0.001$), respectively, which proves that it is reasonable and necessary to divide CKD 3 st. into sub-stages 3a and 3b.

A regression analysis made for the whole set of patients included in the study allowed to establish that there is a high-degree correlation between the values and the inverse correlation dependence of eGFRc on the CsC level by equations of F.J. Hoek, M. Zappitelli or Pediatric GFR Calculator — NKf ($r = -0.93$; $r = -0.92$; $r = -0.94$, respectively).

Conclusions. eGFRc evaluation based on CsC serum concentration in children with CKD 1–3 st. (3a and 3b) confirmed that it is reasonable to divide CKD 3 st. into sub-stages 3a st. and 3b st. in the pediatric population.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: cystatin C, estimated glomerular filtration rate, children, chronic kidney disease.

Оценка расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С у детей с хронической болезнью почек 1–3 ст. (3а и 3б)

С.В. Кушніренко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

Цель: оценить расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на основании сывороточной концентрации цистатина С (ЦсС) (рСКФц) у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 1–3 ст. (3а и 3б), используя уравнения F.J. Hoek, M. Zappitelli и Pediatric GFR Calculator — NKf.

Материалы и методы. У 132 детей в возрасте от 2 до 17 лет с ХБП 1–3 ст. (3а и 3б) определяли сывороточную концентрацию ЦсС и рассчитывали СКФ по уравнениям F.J. Hoek, M. Zappitelli и Pediatric GFR Calculator — NKf.

Результаты. Значения концентрации ЦсС в сыворотке крови детей с ХБП 3а ст. ($1,41 \pm 0,03$ мг/л) и ХБП 3б ст. ($1,97 \pm 0,1$ мг/л) соответствовали одинаковой рСКФц, полученной при каждой из подстадий по уравнениям M. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator — NKF, в отличие от пациентов с ХБП 1 ст., у которых рСКФц по Pediatric GFR Calculator — NKF уменьшилась у 62,7% пациентов СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м², потенциально переводя их в ХБП 2 ст. Проведенный сравнительный анализ рСКФц у пациентов с ХБП 3а ст. и ХБП 3б ст. продемонстрировал достоверную разницу между подстадиями при расчете по трем уравнениям ($p < 0,001$) и в сравнении с объединенным вариантом ХБП 3 ст., и ХБП 1–2 ст. ($p < 0,01$, $p < 0,001$) соответственно, что доказывает целесообразность и необходимость деления ХБП 3 ст. на подстадии 3а и 3б.

Проведенный регрессионный анализ для всей выборки пациентов, включенных в исследование, позволил установить наличие высокой степени связи между величинами и обратной корреляционной зависимости рСКФц от уровня ЦсС по уравнениям F.J. Hoek, M. Zappitelli или Pediatric GFR Calculator — NKF ($r = -0,93$; $r = -0,92$; $r = -0,94$ соответственно).

Выводы. Оценка рСКФц на основании сывороточной концентрации ЦсС у детей с ХБП 1–3 ст. (3а и 3б) подтвердила целесообразность разграничения ХБП 3 ст. на подстадии 3а ст. и 3б ст. в детской популяции.

Протокол исследования был одобрен локальной этической комиссией Киевской городской детской клинической больницы №1. Во время выполнения работы соблюдены принципы биоэтики, законодательные нормы и требования относительно проведения биомедицинских исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Вступ

У педіатричній практиці пошук методів точного, мало травматичного, простого і швидкого встановлення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) набуває більшого значення, ніж у «дорослій» нефрології. Навіть порівняно нескладні способи оцінки цього параметру у дорослих, які пов'язані з необхідністю збору сечі, можуть створити труднощі для маленького пацієнта, його батьків і медичного персоналу. Альтернативою трудомісткому вимірюванню ШКФ на основі сечових кліренсів можуть бути плазматичні кліренси екзогенних гломерулярних маркерів, наприклад, кліренс йогексолу, який став «золотим стандартом» у дитячій популяції при хронічній хворобі нирок (ХХН) і предметом вивчення сучасних пілотних досліджень [15]. Цистатин С (ЦсС), як можливий маркер ШКФ у дітей, привертає значну увагу дослідників [1,2].

Як свідчать результати досліджень, у дітей ЦсС краще корелює з ШКФ, ніж сироватковий креатинін. Більше того, незначне зниження ШКФ раніше відображається змінами концентрації ЦсС, ніж сироваткового креатиніну. У деяких дослідженнях продемонстровано, що ЦсС перевершує сироватковий креатинін для розмежування нормальної або зниженої ШКФ [5–7].

У. Bouvet зі співавт. розробили комбіновані формули для оцінки ШКФ на основі креатиніну і ЦсС [4]. Результати цього дослідження свідчать про підвищення точності оцінки ШКФ при включенні в формулу ЦсС, креатиніну і деяких демографічних даних. М. Zappitelli зі співавт. запропонували два рівняння на підставі ЦсС, які включали сироватковий креатинін, зріст і масу тіла [16].

G.J. Schwartz та співавт., спираючись на результати дослідження SKiD, проведені

у 349 дітей віком від 1 року до 16 років з невеликою і помірною важкістю захворювання нирок, показали, що оригінальна формула Schwartz завищує референтні значення ШКФ, визначеної за плазматичним кліренсом йогексолу, приблизно на 12 мл/хв (29%). Модифікація рівняння з включенням концентрацій креатиніну і сечовини в сироватці крові, зросту, статі суттєво підвищують точність рівняння [13,14].

Vjork J зі співавт. провели валідацію стандартизованих рівнянь оцінки ШКФ на підставі креатиніну і ЦсС у великій багатоцентровій європейській когорті дітей і дійшли висновку, що ЦсС повинен бути основним біомаркером вибору при оцінці ШКФ у дітей зі зниженою ШКФ [3].

Отримані в даний час дані свідчать про те, що у дітей методи оцінки ШКФ на підставі ЦсС володіють ще більшою точністю і надійністю, ніж у дорослих, і повинні стати загальноприйнятною практикою. Проте суттєвим обмежувачем виступає порівняно висока вартість вимірювання ЦсС. Зауважимо також, що в даний час один із способів оцінки ШКФ на основі ЦсС у дітей включений в калькулятор розрахунку ШКФ на офіційному сайті NKF-KDOQI [9].

Мета роботи: оцінити розрахункову ШКФ на підставі сироваткової концентрації ЦсС (рШКФц) у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б), користуючись рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli і Pediatric GFR Calculator — NKF.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 132 пацієнти з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) віком від 2 до 17 років. Стадії ХХН визначались відповідно до клінічних рекомендацій для ХХН NKF-KDOQI (2002) і останнього перегляду, проведеного у 2012 році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [10,11]. ШКФ

розраховувалась за формулою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation 2009) [9].

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією Київської міської дитячої клінічної лікарні №1. Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчі норми та вимоги щодо проведення біомедичних досліджень.

Формуванню ХХН у дітей передували наступні нозології: вроджені вади розвитку нирок і сечової системи (ВВРНС) – 52,3% хворих; хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит (ХТІН) як наслідок перенесеного гострого ураження нирок (ГУН) – 12,1% хворих; хронічний гломерулонефрит (ХГН), нефротична форма – 6,8% хворих; ХГН, гематурична форма, – 4,5% хворих; ХГН, ізольований сечовий синдром, – 4,5% хворих; полікістозна хвороба нирок (ПХН); хронічний неускладнений пієлонефрит (ХНП); сечокам'яна хвороба; нефрокальциноз; синдром Фанконі. Детальна нозологічна характеристика хворих наведена у таблиці 1. Домінуюча кількість пацієнтів з ВВРНС мала одно- або двобічний міхурово-сечовідний

рефлюкс (МСР) III ступеня та одно- або двобічний уретерогідронефроз. Пацієнти з ВВРНС (за винятком гіпоплазії нирок, агенезії нирки, дистопії нирки) залучались у дослідження не раніше, ніж через рік після проведення оперативного втручання.

Рівень концентрації ЦсС досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі ADVIA 1800 у лабораторії «Діла» імунотурбідиметричним методом (РЕТІА) із застосуванням латексу для кількісного визначення ЦсС у сироватці і плазмі крові. «Цистатин С» реагент являє собою суспензію однорідних частинок латексу, вкритих анти-цистатин-С антитілами. При контакті сироватки або плазми, яка містить ЦсС, у результаті аглютинації відбувається збільшення каламутності. Вона вимірюється при довжині хвилі 571 і 805 нм. Концентрація ЦсС у сироватці або плазмі крові визначається за калібрувальною кривою із застосуванням калібратора. Аналітична чутливість <0,1 мг/л. Межі виявлення 0,1–23,1 мг/л.

Визначення рШКФц проводилось згідно з рекомендаціями KDIGO 2012, п.1.4.3.6. (якщо ЦсС визначається, пропонується медичним працівникам використовувати формулу розрахунку ШКФ для її визначення за рівнем концентрації ЦсС сироватки (рШКФц), а не покладатися лише на сироваткове значення ЦсС; для рекомендації 1.4.3.6. це керівництво повністю може бути застосовано в педіатрії (Pediatric consideration KDIGO 2012)).

рШКФц визначалась за наступними рівняннями:

- ШКФ (мл/хв/1,73м²) = -4,32+80,35/ЦсС мг/л (F.J. Hoek та співавт., 2003) [8];
- ШКФ (мл/хв/1,73м²) = 75,94/ [ЦсС мг/л^{1,17}](x1,2, якщо трансплантація) (M. Zappitelli та співавт., 2006) [16];
- ШКФ (мл/хв/1,73 м²) = 70,69 x ЦсС^{-0,931} мг/л Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator – NKF [9].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми STATISTICA 10.0 for Windows 10. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Стьюдента. За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]. Кореляційний зв'язок кількісних показників, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

Параметри	Кількість
Вік	7,3±0,3
Стать (чоловіча/жіноча), абс.	59/73
Етіологія ХХН	
ВВРНС абс./%	69/52,3%
Однобічний МСР III ступеня	16
Двобічний МСР III ступеня	12
Однобічний уретерогідронефроз	7
Двобічний уретерогідронефроз	6
Двобічний мегауретер	6
Гіпоплазія нирок	6
Агенезія нирки	6
Дистопія нирки	6
Стеноз a.renalis	4
ХТІН	16/12,1%
ХГН, нефротична форма	9/6,8%
ХГН, гематурична форма	6/4,5%
ХГН, ізольований сечовий синдром	6/4,5%
ПХН	6/4,5%
ХНП	9/6,8%
Сечокам'яна хвороба	4/3,1%
Нефрокальциноз	4/3,1%
Синдром Фанконі	3/2,3%

Примітка: ВВРНС – вроджені вади розвитку нирок і сечової системи, МСР – міхурово-сечовідний рефлюкс, ХТІН – хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит, ХГН – хронічний гломерулонефрит, ПХН – полікістозна хвороба нирок, ХНП – хронічний неускладнений пієлонефрит.

Таблиця 2

Розрахункова ШКФ на підставі ЦсС у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б)

Показник	ХХН 1 ст. (n=59)	ХХН 2 ст. (n=53)	ХХН 3 ст. (n=20)	ХХН 3а ст. (n=13)	ХХН 3б ст. (n=7)
Цистатин С, мг/л	0,77±0,01 [0,54–0,85]	1,0±0,01 [0,87–1,22]	1,58±0,06 [1,26–2,23]	1,41±0,03 [1,26–1,57]	1,97±0,1 [1,59–2,23]
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)=-4,32+80,35/ЦсС мг/л (F.J. Hoek і співавт., 2003)	100,0±1,5* ¹ ° [90–144]	76,0±0,8* ¹ ° [62–88]	46,5±1,7 ¹ ° [32–59]	52,7±1,0 [47–59]	36,5±1,8 ¹ ° [32–44]
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)=75,94/[ЦсС мг/л ^{1,17}](x1,2, якщо трансплантація) (M. Zappitelli і співавт., 2006)	103,1±1,8* ¹ ° [92–156]	75,9±0,9* ¹ ° [60–89]	44,5±1,7 ¹ ° [30–58]	50,8±1,12 [45–58]	34,3±2,1 ¹ ° [30–44]
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)=70,69 x ЦсС ^{-0,931} мг/л Cystatin C-based equation (2012) Pediatric GFR Calculator — NKF	90,2±1,2 ¹ ° [82–125]	70,7±0,6 ¹ ° [59–80]	46,2±1,5 ^{1,2} [33–57]	51,3±0,9 [46–57]	37,6±1,8 ¹ ° [33–45]

Примітка: * – достовірність різниці p<0,001 з результатами рівняння Pediatric GFR Calculator – NKF, отриманими у межах однієї стадії або підстадії ХХН; ^ – достовірність різниці p<0,001 порівняно з ХХН 3а ст. у межах однієї формули рШКФц; ° – достовірність різниці p<0,01 порівняно з ХХН 3а ст. у межах однієї формули рШКФц; ° – достовірність різниці p<0,001 порівняно з ХХН 3б ст. у межах однієї формули рШКФц; ° – достовірність різниці p<0,01 порівняно з ХХН 3б ст. у межах однієї формули рШКФц.

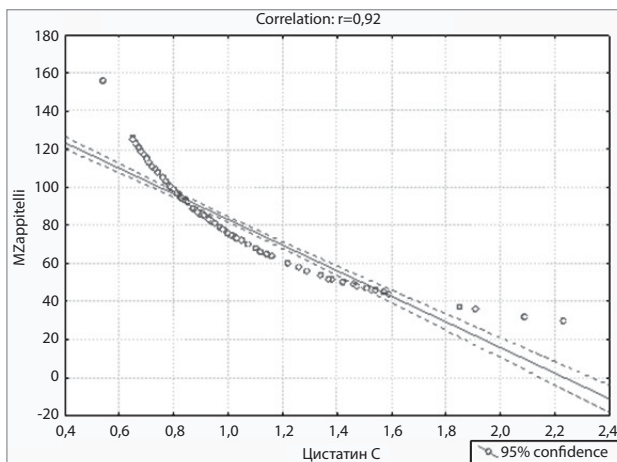


Рис. 1. Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням M. Zappitelli і співавт.

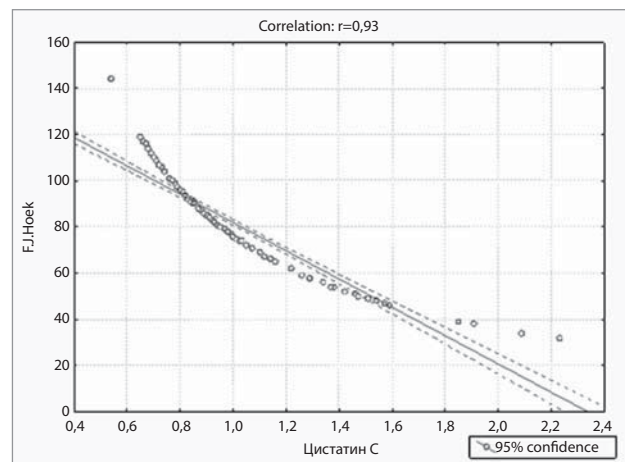


Рис. 2. Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням F.J. Hoek і співавт.

Пірсона (r). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. Для оцінки достовірності отриманих результатів приймали рівень значущості p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Середнє значення концентрації ЦсС у сироватці крові 0,77±0,01 мг/л у пацієнтів з ХХН 1 ст. відповідало рШКФц 100,0±1,5 мл/хв/1,73 м², визначеної за рівнянням F.J. Hoek, 103,1±1,8 мл/хв/1,73 м² – за рівнянням M. Zappitelli і 90,2±1,2 мл/хв/1,73 м² – за Pediatric GFR Calculator –NKF. Не дивлячись на те, що отримані середні значення рШКФц за трьома наведеними рівняннями відповідали ХХН 1 ст., індивідуальний аналіз продемонстрував, що рШКФц за рівнянням Pediatric GFR Calculator – NKF (Cystatin C-based equation (2012)) зменшила у 37 із 59 пацієнтів ШКФ <90 мл/хв/1,73 м², але >82 мл/хв/1,73 м², потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. Крім того, серед-

ні значення рШКФц за Pediatric GFR Calculator – NKF достовірно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь (p<0,001).

Середнє значення концентрації ЦсС у сироватці крові 1,0±0,01 мг/л у пацієнтів з ХХН 2 ст. відповідало рШКФц 76,0±0,8 мл/хв/1,73 м², визначеної за рівнянням F.J. Hoek, 75,9±0,9 мл/хв/1,73 м² – за рівнянням M. Zappitelli і 70,7±0,6 мл/хв/1,73 м² за Pediatric GFR Calculator – NKF. рШКФц за рівнянням Pediatric GFR Calculator – NKF (Cystatin C-based equation (2012)) тільки у 1 пацієнта із 53 опустила значення до 59 мл/хв/1,73 м², рШКФц 52 пацієнтів перевищувала 60 мл/хв/1,73 м². Значення рШКФц за Pediatric GFR Calculator –NKF, отримані у хворих з ХХН II ст., достовірно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь у середньому на 6 мл/хв/1,73 м² (p<0,001).

Тільки значення концентрації ЦсС у сироватці крові 1,58±0,06 мг/л, отримані у пацієнтів з ХХН 3 ст., відповідали майже однаковій

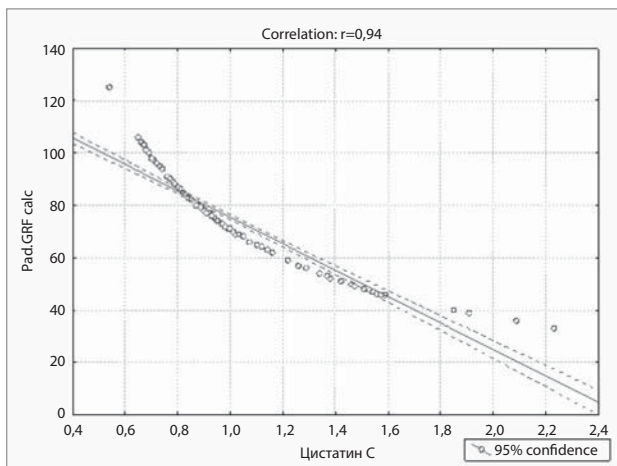


Рис. 3. Кореляційна залежність рШКФц від рівня ЦсС за рівнянням Pediatric GFR Calculator — НКФ

рШКФц, отриманій за трьома різними рівняннями. Також значення концентрації ЦсС у сироватці крові пацієнтів з ХХН 3а ст. ($1,41 \pm 0,03$ мг/л) і ХХН 3б ст. ($1,97 \pm 0,1$ мг/л), відповідали однаковій рШКФц, отриманій при кожній із підстадій за рівняннями М. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator — НКФ. Крім того порівняльний аналіз рШКФц у пацієнтів з ХХН 3а ст. і ХХН 3б ст. продемонстрував достовірну різницю між підстадіями при розрахунку за трьома рівняннями ($p < 0,001$) і у порівнянні з об'єднаним варіантом ХХН 3 ст. ($p < 0,01$, $p < 0,001$), і ХХН 1–2 ст., що ще раз доводить доцільність і необхідність поділу ХХН 3 ст. на підстадії 3а і 3б.

Проведений регресійний аналіз для всієї вибірки пацієнтів, включених у дослідження (рис. 1–3), дозволив встановити наявність високого ступеня зв'язку між величинами і зворотної кореляційної залежності рШКФц від рівня ЦсС за рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli або Pediatric GFR Calculator — НКФ ($r = -0,93$; $r = -0,92$; $r = -0,94$ відповідно).

Швидкість клубочкової фільтрації — універсальна міра здоров'я нирок і критерій оцінки і перебігу ХХН. Точне вимірювання ШКФ для розмежування стадій і підстадій ХХН, особливо у дітей, важливе не тільки для оцінки швидкості зниження функції нирок, але і для правильної корекції медикаментозної терапії і надання рекомендацій щодо лікування супутніх ускладнень ХХН. Натепер для оцінки ШКФ застосовують спеціальні розрахункові формули з використанням рівня креатиніну крові та з урахуванням додаткових факторів. У дитячій нефрології досить широке застосування знайшла формула Шварца [13,14].

За даними різних авторів, ШКФ, розрахована за формулою Шварца, порівнянна з ШКФ, визначеною при вимірюванні кліренсу ендogenous інуліну або радіоізотопних агентів [3,12,15]. Проте точність наведених вище методів не була абсолютною для визначення ШКФ, що потребувало продовження пошуку речовини, яка б надійно відображала фільтраційну здатність нирки.

Останніми роками збільшився інтерес до ЦсС як альтернативного маркера оцінки стану ниркових функцій і до рШКФц [1,2]. Оцінка рівня ШКФ на підставі визначення креатиніну або ЦсС чи їх комбінації залишається предметом постійних дискусій. Ряд авторів, спираючись на результати власних досліджень, свідчать про підвищення точності оцінки ШКФ при включенні у формулу ЦсС, пропонуючи висунути ЦсС на роль основного біомаркера вибору при оцінці ШКФ у дітей зі зниженою функцією нирок [3,4].

У нашому експериментальному дослідженні оцінювалась рШКФц у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) за допомогою рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli і Pediatric GFR Calculator — НКФ. Проведений регресійний аналіз для всієї вибірки пацієнтів, включених у дослідження, дозволив встановити наявність високого ступеня зв'язку між величинами і зворотної кореляційної залежності рШКФц від рівня ЦсС за всіма рівняннями.

Значення концентрації ЦсС у сироватці крові пацієнтів з ХХН 3а ст. ($1,41 \pm 0,03$ мг/л) і ХХН 3б ст. ($1,97 \pm 0,1$ мг/л) відповідали однаковій рШКФц, отриманій при кожній з підстадій за рівняннями М. Zappitelli, F.J. Hoek, Pediatric GFR Calculator — НКФ, на відміну від пацієнтів з ХХН 1 ст., у яких рШКФц, визначена за Pediatric GFR Calculator — НКФ, зменшила у 62,7% пацієнтів ШКФ нижче 90 мл/хв/1,73 м², потенційно переводячи їх до ХХН 2 ст. Проведений порівняльний аналіз рШКФц у пацієнтів з ХХН 3а ст. і ХХН 3б ст. продемонстрував достовірну різницю між підстадіями при розрахунку за трьома рівняннями ($p < 0,001$) і у порівнянні з об'єднаним варіантом ХХН 3 ст. ($p < 0,01$, $p < 0,001$), що доводить доцільність і необхідність поділу ХХН 3 ст. на підстадії 3а і 3б. Крім традиційного розрахунку ШКФ за формулою Шварца, у дітей з ХХН 1 ст. доцільно застосовувати рівняння М. Zappitelli або F.J. Hoek, а для ХХН 2 ст. і 3 ст., а також розмежування підстадій на 3а і 3б, — рівняння Pediatric GFR Calculator — НКФ, M. Zappitelli, F.J. Hoek.

Висновки

Таким чином, оцінка розрахункової ШКФ на підставі сироваткової концентрації ЦсС у дітей з ХХН 1–3 ст. (3а і 3б) підтвердила доціль-

ність розмежування ХХН 3 ст. на підстаді 3а ст. і 3б ст. у дитячій популяції.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Velkov VV. (2015). New renal biomarkers for neonatology and pediatrics: cystatin C and NGAL. *Pediatrics*. 94(3): 167–174. [Вельков ВВ. (2015). Новые ренальные биомаркеры для неонатологии и педиатрии: цистатин С и NGAL. *Педиатрия*. 94(3): 167–174].
2. Kayukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. (2012). Cystatin C in current medicine. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 16(1): 22–39 [Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. (2012). Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 16(1): 22–39] doi:10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39.
3. Bjork J, Nyman U, Berg U et al. (2019). Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatric Nephrology*. 34(6): 1087–1098. doi: 10.1007/s00467-018-4185-y
4. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y et al. (2006). GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol*. 21(9): 1299–1306. doi:10.1007/s00467-006-0145-z
5. Dangle PP, Ayyash O, Kang A et al. (2017). Cystatin C-calculated glomerular filtration rate—a marker of early renal dysfunction in patients with neuropathic bladder. *Urology*. 100: 213–217. doi:10.1016/j.urology.2016.08.011
6. DonmezHA, YildizN, Ediz B. (2015). Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic renal disease. doi: 10.3109/0886022X.2015.1014771.
7. Fox JA, Dudley AG, Bates C, Jr.Cannon GM. (2014). Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. *J. Urol.* 191;5: 1602–1607. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.093.
8. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. (2003). A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 18(10): 2024–2031. doi:10.1093/ndt/gfg349
9. https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl.* 3(1): 5–9. doi:10.1038/kisup.2012.73.
11. National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Diseases: Evaluation, Classification and Stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 39;1: 44–45.
12. Salvador CL, Tondel C, Rowe AD, et al. (2019). Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine- and cystatin C-based equations. *Pediatric Nephrology*. 34(2): 301–311. doi: 10.1007/s00467-018-4067-3).
13. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. (2019). New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 20(3): 629–637. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
14. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. (2012). Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 82(4): 445–453. doi:10.1038/ki.2012.169
15. Staples A, Wong C, Schwartz GJ. (2019). Iohexol-measured glomerular filtration rate in children and adolescents with chronic kidney disease: a pilot study comparing venous and finger stick methods. *Pediatric Nephrology*. 34(3): 459–464. doi:10.1007/s00467-018-4110-4
16. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L et al. (2006). Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 48(2): 221–230. doi:10.1053/j.ajkd.2006.04.085

Відомості про авторів:

Кушніренко Стелла Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. нефрології та нирковозамісної терапії, декан терапевтичного факультету НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044)205-48-39. <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2019 р., прийнята до друку 04.10.2019 р.