

© Морозов Ю.А., Марченко Т.В., Дементьева И.И., 2013

УДК: 616.61-072.72

**Ю.А. МОРОЗОВ, Т.В. МАРЧЕНКО, И.И. ДЕМЕНТЬЕВА**  
**ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ***YU.A. MOROZOV, T.V. MARCHENKO, I.I. DEMENTIEVA***RENAL FUNCTION IN PEDIATRIC PATIENTS**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, Москва, Россия  
*The «Petrovsky National Research Center of Surgery» of the RAMS, Moscow, Russia***Ключевые слова:** дети, скорость клубочковой фильтрации, методы оценки**Key words:** children, glomerular filtration rate, evaluation methods**Резюме.** В обзоре приведены основные сведения по оценке функции почек у детей. Рассмотрены формулы расчета скорости клубочковой фильтрации, основанные на креатинине, цистатине С,  $\beta$ 2-микрोगлобулине. Особое внимание уделено ренальной функции у детей после трансплантации почки.**Summary.** The review provides basic information to evaluation of renal function in children. Consider the formula calculation of glomerular filtration rate based on creatinine, cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin. Particular attention is paid to renal function in children after renal transplantation.

В настоящее время наиболее признанным методом оценки функции почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Она является произведением количества профильтрованной плазмы крови одним нефроном на число функционирующих нефронов в обеих почках, и в целом СКФ служит самым надежным маркером функционирующей почечной массы. В случае хронической болезни почек СКФ может снижаться из-за уменьшения скорости фильтрации в каждом нефроне и/или из-за снижения общего числа нефронов.

СКФ изменяется с возрастом, а также зависит от пола, веса и расы больного. Поэтому для сравнения измерений СКФ необходима ее стандартизация с учетом этих факторов. Установлено, что отношение веса почек к площади поверхности тела является постоянным у человека и различных видов животных. У плода кровотоки в почках и СКФ очень низкие, но в течение первых недель после рождения они резко увеличиваются (табл. 1) [7].

Таблица 1

Скорость клубочковой фильтрации у детей

Возраст	Средняя СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Диапазон СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
2 – 8 дней	39	17 – 60
9 – 28 дней	47	26 – 68
37 – 95 дней	58	30 – 86
1 – 6 месяцев	77	39 – 114
6 – 12 месяцев	103	49 – 157
12 – 19 месяцев	127	62 – 191
2 – 12 лет	127	89 - 165

Увеличение СКФ обусловлено уменьшением сопротивления почечных артериол и возраст-

танием объема крови, поступающей непосредственно в почки. Так если у новорожденного на долю почек приходится 5% минутного объема крови, то у взрослых эта величина достигает 20%. Также усиление фильтрации вызвано повышением кровяного давления в капиллярах клубочка и увеличивающейся с возрастом площадью фильтрационной поверхности.

**Морозов Юрий Алексеевич**  
moroz\_111@rambler.ru

Эндогенный клиренс креатинина широко используется для измерения СКФ. Наиболее

широко для оценки СКФ у детей применяются формулы Шварца (1976)

$$\text{СКФ, мл/мин/1,73м}^2 = \frac{\text{Рост, см} \times \text{К}}{\text{Креатинин крови, мг/дл}}$$

где К – коэффициент 0,55 для девочек и 0,70 для мальчиков и Кунаха-Барра (1976)

$$\text{СКФ, мл/мин/1,73м}^2 = \frac{\text{Рост, см} \times 0,43}{\text{Креатинин крови, мг/дл}}$$

Формула Кунаха-Барра очень близка к формуле Шварца, а отличие в коэффициенте связано с тем, что при выведении этой формулы концентрацию креатинина определяли с помощью реакции Jaffe после адсорбции на ионообменной смоле веществ, также дающих реакцию с хромогеном. Исследования показали, что у детей «взрослые» формулы расчета СКФ, например, Кокрофта-Голта и MDRD, слабо пригодны для оценки почечной функции. Так А. Pierrat и др. (2003) заключили, что формула Кокрофта-Голта может быть использована лишь для детей старше 12 лет и взрослых [10]. При этом она не должна рассматриваться как клиренс креатинина, а как СКФ поправкой на площадь поверхности тела. У детей младшего возраста эта формула не применима.

Также установлено, что формула MDRD, хотя является более точной, чем формула Кокрофта-Голта, она не должна применяться у детей младше 18 лет. Так в исследовании Н. Chehade и др. (2013) установлено, что только в 11 и 6% формулы MDRD и СКD-EPI соответствовали СКФ, измеренной по инулину [2]. Поэтому формулы, разработанные для оценки СКФ у взрослых, не должны быть использованы в педиатрической практике, особенно у детей с ХБП.

В дальнейшем были предприняты попытки повышения точности определения СКФ по эндогенному креатинину. Так F. Leger и др. (2002) на основе программ, используемых для изучения фармакокинетических параметров при разработке лекарственных средств, предложили свою формулу для СКФ у детей с ХБП [5].

Формула Leger (2002)

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{(55,5 \times \text{масса тела, кг}) + (0,147 \times \text{рост}^2, \text{ см})}{\text{креатинин крови}}$$

где креатинин крови в мкмоль/л или мг/дл.

Корреляция СКФ, измеренной у детей с помощью формулы Леже и по клиренсу с использованием радиофармпрепаратов, составила 0,83.

В настоящее время появляется все больше работ, в которых в качестве маркера почечной функции используют эндогенный цистатин С. Преимущества этого белка перед креатинином состоят в том, что плазменная концентрация цистатина С не зависит от мышечной массы, пола, веса и возраста пациентов. Установлено, что у детей содержание цистатина С в крови достигает уровня взрослого к 1 году жизни и в дальнейшем практически не изменяется [13]. Также показано, что у недоношенных детей концентрация цистатина С в крови значительно выше – 1,10-2,06 мг/л.

Существуют расхождения между турбидиметрическими и нефелометрическими методами определения цистатина С, что связано с различной чувствительностью аналитических систем и реакционной способностью между молекулой цистатина С и антителами [6].

У детей концентрация цистатина С в крови, как было показано в ряде исследований, лучше коррелирует с СКФ, чем креатинин сыворотки [13]. Кроме того, при быстром изменении массы тела снижение СКФ четче выявляется по динамике цистатина С, чем креатинина, в частности, из-за более короткого периода полужизни цистатина [4].

Разработан ряд формул, основанных на цистатине С, для расчета СКФ у детей:

Формула Filler (2003)

$$\text{СКФ, мл/мин} = 91,62 \times (\text{цистатин С, мг/л})^{-1,123}$$

Формула Zappitelli (2006)

$$\text{СКФ, мл/мин} = 75,94 \times (\text{цистатин С})^{-1,17}$$

У пациентов после трансплантации почки значения СКФ, полученные по формуле Zappitelli, умножают на 1,2.

Установлено, что у детей расчет СКФ по цистатину С является предпочтительным, чем с использованием формулы Шварца [3]. Кроме того, практически 50% больных со сниженной СКФ, рассчитанной по цистатину С, имели нормальные показатели почечной функции, полученные по формуле Шварца.

Однако считается, что основанные на цистатине С формулы расчета СКФ, не имеют осо-

рых преимуществ перед креатинином в оценке ренальной функции у детей в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических операций [17].

В последние годы для оценки ренальной функции у детей стали применять формулы, в которые включены два или более почечных маркера. Так в формуле Буве используются сывороточные цистатин С и креатинин. Такой подход показал более точную оценку СКФ по сравнению СКФ, рассчитанной по одномаркерным формулам.

Формула Буве (2006):

$$\text{СКФ, } \frac{\text{мл}}{\text{мин}} = 63,2 \times \left( \frac{\text{креатинин}}{1,086} \right)^{-0,35} \times \left( \frac{\text{цистатин С}}{1,2} \right)^{-0,56} \times \left( \frac{\text{вес, кг}}{45} \right)^{0,30} \times \left( \frac{\text{возраст, лет}}{14} \right)^{0,40}$$

где креатинин сыворотки крови в мг/дл, цистатин С крови – мг/л.

Группой исследователей из США и Канады была предложена оригинальная формула для оценки СКФ у детей с легкой и умеренными стадиями хронической болезнью почек [9].

Модифицированная формула Шварца (2009):

$$\text{СКФ, } \frac{\text{мл}}{\text{мин}} = 39,1 \times \left( \frac{\text{рост, м}}{\text{креатинин}} \right)^{0,516} \times \left( \frac{1,8}{\text{цистатин С}} \right)^{0,294} \times \left( \frac{30}{\text{азот мочевины}} \right)^{0,169} \times \left( \frac{\text{рост, м}}{1,4} \right)^{0,1}$$

где креатинин сыворотки – мг/дл, цистатин С крови – мг/л, азот мочевины сыворотки крови – мг/дл. Для мальчиков значения СКФ, полученные по этой формуле умножают на 1,099.

Эта формула дала совпадения в 87,7% от расчетной по иогексолу СКФ в пределах 30% и 45,6% в пределах 10%. Авторы заключили, что данный метод наиболее применим у детей с СКФ в диапазоне 15-75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, но не был протестирован у детей с более высокими значениями СКФ.

Отдельным вопросом стоит оценка почечной функции у детей, которым выполнена трансплантация органов (печени, почек). Как правило, эти пациенты длительно получают нефротоксические препараты как до операции, так и в посттрансплантационном периоде.

У детей после трансплантации почки экспресс-оценка функционирования трансплантата является необходимым лабораторным исследованием. Это позволяет распознать раннее отторжение пересаженного органа и проводить точное дозирование используемых нефротоксичных препаратов. Использование для расчета СКФ креатинина непригодно из-за снижения мышечной массы, питания, физической активности, наличия зачастую хронических воспалительных процессов у данных категории пациентов.

Применение цистатина С для оценки функционирования трансплантата превосходит по точности сывороточный креатинин [14]. Использование других биомаркеров (например, 2-микроглобулина) неприемлемо при трансплантации почек у детей, так как их сывороточная концентрация напрямую зависит от наличия инфекции, лимфопролиферативных и аутоиммунных синдромов, а также от использования иммунодепрессантов.

Чаще всего детям производят трансплантацию почек от взрослого. М. Naesens и др. (2007) показали, что при этом отмечаются частое развитие интерстициального фиброза, атрофии почечных канальцев и тубулярных отложений в ранние сроки после трансплантации [15]. У маленьких детей после пересадки одной почки взрослого приводит к восстановлению СКФ до уровня как будто пациент имеет две собственные почки. Но с ростом ребенка не происходит увеличения СКФ как это было бы в норме.

В исследовании В. Ulibarri и др. (2009) установлено, что у таких детей старше 9 лет клиренс креатинина был наиболее точен для оценки СКФ [16]. Однако этот метод достаточно недо-

бен как для пациента, так и для врача. Формула Морриса имеет большую прогностическую цен-

ность при трансплантации почек у детей, чем формулы Шварца, Кунаха-Барра и Leger.

Формула Морриса (1982)

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{40 \times \text{рост, см}}{\text{креатинин крови, мкмоль/л}}$$

Новым биомаркером оценки СКФ при трансплантации почки является  $\beta$ 2-микроглобулин, который представляет собой низкомолекулярный гликопротеин с молекулярной массой 23-29 кДа в зависимости от степени гликозилирования. Он принадлежит к семейству липокалинов, к которому относится и цистатин С. Было показано, что  $\beta$ 2-микроглобулин является более точным показателем снижения почечной функции, чем уровень креатинина, особенно в «слепой зоне» [12].

Формулы White (2007):

$$\text{СКФ, мл/мин} = 112,1 \times \text{ВМГ}^{-0,662} \times \text{азот мочевины}^{-0,280}$$

Для девочек значения СКФ умножают на коэффициент 0,880

$$\text{СКФ, мл/мин} = 1,678 \times \text{ВМГ}^{-0,758} \times \text{креатинин}^{-0,204}$$

Для девочек значения СКФ умножают на коэффициент 0,871

У детей после трансплантации печени отмечается значимое снижение СКФ в течение первых 5 лет после операции [8]. При этом при сравнении СКФ, полученной при измерении клиренса  $^{51}\text{Cr}$ -ЭДТА и расчетных формул, было установлено, что формула Шварца (1976) давала расхождение в 50% случаев, Кунаха-Барра – в 31%, а модифицированная формула Шварца (2009) – только в 11% наблюдений. Поэтому у данной категории больных последняя формула является наиболее приемлемой.

Химиотерапия злокачественных новообразований часто связана с нефротоксическими побочными эффектами. При этом может развиваться значительное снижение СКФ, особенно в фазе индукции химиотерапии. Было установлено, что цистатин С более чувствителен, чем креатинин крови, в качестве маркера для оценки СКФ [11]. У онкологических пациентов в возрасте менее 3 лет, сывороточный цистатин С имеет преимущества в оценке функции почек по сравнению с креатинином крови.

Таким образом, оценка функции почек у детей имеет некоторые особенности по сравнению со взрослыми. В педиатрической практике для расчета СКФ наиболее приемлемы формулы Шварца и Кунаха-Барра, которые просты и доступны даже при массовых осмотрах. Использование формул на основе цистатина С или сочетания креатинина и цистатина С показано в случае невозможности использования креатинина (резкие изменения массы тела, использо-

Работ по применению  $\beta$ 2-микроглобулина в педиатрической практике для расчета СКФ после трансплантации почки очень немного. Из расчетных формул в приложении к детям существует только формулы White (2007), разработанные на результатах обследования 387 детей после трансплантации почек [1]. Авторы разработали две формулы, в которые кроме  $\beta$ 2-микроглобулина, включены азот мочевины и креатинин.

вание препаратов, влияющих на образование и секрецию креатинина). У детей с хронической болезнью почек, перенесших трансплантацию органов, целесообразно использовать специфические формулы расчета СКФ, разработанные для данной категории пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. A novel equation to estimate glomerular filtration rate using beta-trace protein. / White C. A., Akbari A., Doucette S., [et al.] // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53(11). – P. 1965-1968.
2. Assessment of adult formulas for glomerular filtration rate estimation in children. / Chehade H., Girardin E., Iglesias K., [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2013. – Vol. 28(1). – P. 105-114.
3. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. / Cordeiro V.F., Pinceiro D.C., Silva G.B.-Jr., [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2008. – Vol. 391(1-2). – P. 46-50.
4. Dworkin L. D. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. / Dworkin L. D. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertension. – 2001. – Vol. 10. – P. 551-553.
5. Estimation of glomerular filtration rate in children. / Leger F., Bouissou F., Coulais Y., [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2002. – Vol. 17. – P. 903-907.
6. Flodin M. Variations in assay protocol for the Dako cystatin C method may change patient results by 50% without changing the results for controls. / Flodin M., Hansson L. O., Larsson A. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – Vol. 44. – P. 1481-1485.

7. Heilborn D.C. Expressing glomerular filtration rate in children. / Heilborn D. C., Holiday M. A., al-Dahewi A., Kogan B. A. // *Pediatr. Nephrol.* – 1991. – Vol. 5. – P. 5-11.
8. Long-term renal function in children after liver transplantation. / Kivelä J.M., Räisänen-Sokolowski A., Pakarinen M.P., [et al.] // *Transplantation.* – 2011. – Vol. 91(1). – P. 115-120.
9. New equations to estimate GFR in children with CKD. / Schwartz G. J., Munoz A., Schneider M. F., [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 629-637.
10. Predicting GFR in children and adults: A comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and Modification of Diet in Renal Disease formulas. / Pierrat A., Gravier E., Saunders C., [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1425-1436.
11. Pretreatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during the induction phase? / Al-Tonbary Y. A., Hammad A. M., Zaghloul H. M. [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2004. – Vol. 26. – P. 336-341.
12. Priem F.  $\beta$ -Trace protein is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate / Priem F., Althaus H., Jung K., Sinha P. // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P. 2181.
13. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. / Finney H., Newman D.J., Thakkar H., [et al.] // *Arch. Dis. Childh.* – 2000. – Vol. 82. – P. 71-75.
14. Risch L. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C / Risch L., Blumberg A., Huber A. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14(8). – P. 1991-1996.
15. The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients. / Naesens M., Kambham N., Concepcion W., [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7. – P. 2504-2514.
16. Ulibarri B. [электронный ресурс] Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA vs five methods to estimate glomerular filtration rate in children with renal transplantation. / Ulibarri B., Martinez-Duncker C., Camarrillo C., [et al.] // *Pediatric Oncall.* [электронный ресурс] 2009 [cited 2009 December 1]. – 6. – Art. 62.
17. Usefulness of cystatin C in the postoperative management of pediatric patients with congenital heart disease. / Yana A., Masutani S., Kojima T., [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77(3). – P. 667-672.

Надійшла до редакції 26.08.2013

Прийнята до друку 17.09.2013