

Кушніренко С.В.<sup>1</sup>, Мордовець Є.М.<sup>2</sup>, Тихоненко Н.О.<sup>2</sup>, Маркотенко О.О.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, м. Київ, Україна

## Цистатин С і хронічна хвороба нирок у дітей

For cite: Pochki. 2017;6(4):190-199. doi: 10.22141/2307-1257.6.4.2017.114055

**Резюме. Актуальність.** Визначення діагностично значимих величин сироваткової концентрації цистатину С із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації дає клініцистам перевагу в чіткому розмежуванні стадій хронічної хвороби нирок у дітей і розуміння необхідності більш широкого застосування найважливішого діагностичного тесту в практиці дитячого нефролога і педіатра. **Мета дослідження** — визначення діагностично значимих величин сироваткової концентрації цистатину С із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації для розмежування I–III ст. хронічної хвороби нирок. **Матеріали та методи.** У 119 дітей віком від 2 до 17 років ( $7,3 \pm 0,3$  року) визначали діагностично значимі величини сироваткового рівня цистатину С для розмежування I–III ст. хронічної хвороби нирок, здійснювали розрахунок швидкості клубочкової фільтрації на підставі сироваткової концентрації цистатину С, користуючись рівняннями F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF. **Результати.** У дітей із хронічною хворобою нирок I ст. сироваткова концентрація цистатину С становила  $0,77 \pm 0,01$  мг/л, що вірогідно нижче відповідних показників у пацієнтів із хронічною хворобою нирок II ст. ( $1,00 \pm 0,01$  мг/л) і III ст. ( $1,58 \pm 0,06$  мг/л) ( $p < 0,05$ ). Середнє значення концентрації цистатину С у сироватці крові  $0,77 \pm 0,01$  мг/л у пацієнтів із хронічною хворобою нирок I ст. відповідало розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С  $100,2 \pm 1,6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, визначеній за рівнянням F.J. Hoek,  $103,6 \pm 1,9$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — за рівнянням M. Zappitelli і  $90,4 \pm 1,3$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — за Pediatric GFR Calculator — NKF. Середнє значення концентрації цистатину С у сироватці крові  $1,00 \pm 0,01$  мг/л у пацієнтів із хронічною хворобою нирок II ст. відповідало розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С  $77,50 \pm 0,87$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> за рівнянням F.J. Hoek,  $77,60 \pm 0,97$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — за рівнянням M. Zappitelli і  $71,9 \pm 0,7$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — за Pediatric GFR Calculator — NKF. Середні значення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С, розрахованої за Pediatric GFR Calculator — NKF, вірогідно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь ( $p < 0,05$ ). Значення концентрації цистатину С у сироватці крові  $1,58 \pm 0,06$  мг/л, отримані в пацієнтів із хронічною хворобою нирок III ст., відповідали майже однаковій розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації на підставі цистатину С, визначеній за трьома різними рівняннями. **Висновки.** Отримані дані та результати ряду досліджень підтверджують, що в дітей цистатин С краще корелює зі швидкістю клубочкової фільтрації, ніж сироватковий креатинін. Визначені діагностично значимі величини для розмежування хронічної хвороби нирок I–III ст. Оцінена інформативність застосування рівнянь для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації на основі цистатину С (F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF).

**Ключові слова:** цистатин С; хронічна хвороба нирок; діти

### Вступ

Із 2002 року з ініціативи NKF-KDOQI в сучасній нефрології використовується поняття хронічної хвороби нирок (ХХН). Із 2003 року термін запропоновано також у дитячій нефрології. Останній перегляд світових рекомендацій проведений у 2012

році (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [22]. Несприятливим наслідком ХХН часто можна запобігти або відстрочити їх шляхом ранньої діагностики та лікування. Визначення стадій ХХН проводиться за показниками швидкості

клубочкової фільтрації (ШКФ) для дорослих і дітей віком понад 2 роки із використанням значень концентрації сироваткового креатиніну і формули оцінки ШКФ для первинної оцінки (1A) (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.1). Слід застосовувати додаткові тести (наприклад, на вміст цистатину С або вимірювання кліренсу) для підтверджуючого тестування за конкретних умов, коли очікується, що розрахункова ШКФ (рШКФ) на підставі сироваткового креатиніну є менш точною (2B) (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.2). Щодо рекомендації 1.4.3.2, то вона повністю може бути використана в педіатрії (Pediatric consideration KDIGO, 2012).

Визначення цистатину С за допомогою показника рШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> пропонується в дорослих, які не мають маркерів ураження нирок, у тих випадках, коли потрібне підтвердження наявності ХХН (2C) (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.5). Корисність цієї конкретної заяви в педіатрії неясна, оскільки переважна більшість дітей зі значним зменшенням ШКФ, наприклад нижче 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, мають або структурні аномалії, або пошкодження нирок, про що свідчать відхилення від норми в сечі і сироватці крові. Малоімовірно, що ізольоване зниження ШКФ відбуватиметься, як у людей похилого віку (Pediatric consideration KDIGO, 2012).

Якщо визначається цистатин С, медичним працівникам пропонується використовувати формулу розрахунку ШКФ для її визначення за рівнем концентрації цистатину С сироватки, а не покладатися лише на сироваткове значення цистатину С; розуміти клінічні умови, за яких рШКФц і рШКФк-ц є менш точними (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.6). Щодо рекомендації 1.4.3.6, вона повністю може бути застосована в педіатрії (Pediatric consideration KDIGO, 2012).

Рекомендується клінічним лабораторіям, що визначають концентрацію цистатину С (1B): визначати сироватковий вміст цистатину С із використанням калібрування відповідно до міжнародних стандартів референтних значень; виявляти рШКФц і рШКФк-ц у дорослих, використовуючи формули GFR-EPI (2012) для цистатину С та креатиніну-цистатину відповідно або альтернативні формули, що базуються на визначенні цистатину С, якщо вони продемонстрували підвищення точності оцінки ШКФ порівняно з формулами СКД-EPI (2012) для цистатину С і СКД-EPI (2012) для креатиніну-цистатину С. При виявленні концентрації цистатину С сироватки рекомендується визначати сироватковий вміст цистатину С у величині концентрації, округленої до найближчих сотих цілого числа, коли він виражається в умовних одиницях (мг/л). При визначенні рШКФц і рШКФк-ц рекомендується їх показники округляти до найближчого цілого числа щодо площі поверхні тіла в 1,73 м<sup>2</sup> у дорослих із використанням одиниці мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (KDIGO, 2012, п. 1.4.3.7). Щодо

рекомендації 1.4.3.7, вона повинна бути змінена в педіатричній практиці: вимірювання сироваткового цистатину С треба проводити із застосуванням імунонефелометрії. Це певний метод, в якому аналіз калібрується і прослідковується до міжнародного стандарту довідкового матеріалу (Pediatric consideration KDIGO, 2012).

У 2014 році були переглянуті докази і були оновлені або доповнені рекомендації (National Clinical Guideline Centre. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014).

Оцінка клубочкової фільтрації на основі цистатину С (рШКФ цистатину С): завжди, коли проводиться дослідження цистатину С у сироватці крові, клінічні лабораторії повинні розраховувати ШКФ (рШКФ цистатину С), використовуючи відповідну формулу як доповнення до результату цистатину С у сироватці крові (нова рекомендація 2014 р.). Коли потрібна досконаліша оцінка ризику, клінічні лабораторії повинні використовувати рівняння СКД-EPI для цистатину С (нова рекомендація 2014 р.). Клінічні лабораторії повинні визначати цистатин С згідно з аналізами, каліброваними за міжнародним стандартом, для вимірювання сироваткового цистатину С для розрахунку ШКФ на основі цистатину С (нова рекомендація 2014 р.). Інтерпретувати рШКФ цистатину С слід з обережністю в людей із неконтрольованим захворюванням щитоподібної залози, оскільки значення рШКФ цистатину С можуть бути помилково підвищені в людей із гіпотиреозом і знижені — із гіпертиреозом (нова рекомендація 2014 р.).

Коли слід використовувати цистатин С для оцінки ШКФ у діагностиці ХХН? Розгляньте можливість використання рШКФ цистатину С при первинному діагнозі, щоб підтвердити або виключити наявність ХХН у людей: із рШКФ при креатиніні у межах 45–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що зберігається протягом принаймні 90 днів, і за відсутності протеїнурії (співвідношення альбумін/креатинін (САК) менше 3 мг/ммоль) або інших маркерів захворювання нирок (нова рекомендація 2014 р.).

Отже, цистатин С як альтернативний маркер оцінки стану фільтраційної функції нирок привернув значну увагу відповідних спеціалістів. Екстрацелюлярний інгібітор цистеїнових протеїназ, що відповідає основним вимогам для оцінки фільтрації: вільно фільтрується в клубочках, не реабсорбується і не секретується в канальцях [1, 2], продемонстрував вірогідно більш високу значимість і кращу кореляцію зі ШКФ, ніж сироватковий креатинін [11, 12, 31].

З моменту відкриття цистатину С визначення референтних значень концентрації цього маркера в дитячій категорії населення, особливо в дітей раннього віку, новонароджених, викликало неабиякий інтерес у ряду дослідників у зв'язку з особливостями функціонального стану їх нирок. Н. Finney і співавт. вивчали цистатин С і креати-

нін у плазмі крові 291 дитини віком від 1 доби до 17 років і дійшли висновку, що в них концентрація цього маркера досягає рівня дорослих вже з 1-го року життя, що дозволяє її враховувати при оцінці ШКФ, починаючи з цього віку. Ці ж дослідники також визначили, що в новонароджених концентрація цистатину С значно підвищена і становить від 1,10 до 2,06 мг/л. M. Fischbach і співавтори також дійшли висновку, що концентрація цистатину С у сироватці крові вища у немовлят, ніж у дітей старшого віку, і вона починає зменшуватися з 1-го року життя [15].

Зі свого боку, A.C. Novo і співавтори продемонстрували, що в здорових новонароджених концентрація цистатину С у сироватці крові знижується на 3-тю добу з моменту народження і потім стабілізується на цьому рівні протягом першого місяця життя.

T. Nakashima і співавтори провели лонгітудинальний аналіз сироваткового цистатину С для оцінки ШКФ у недоношених дітей. Висновками дослідження 261 дитини стало те, що референтні значення цистатину С у недоношених дітей поступово знижуються протягом першого року після народження. Сироватковий цистатин С є більш надійним маркером, ніж креатинін, для оцінки ШКФ у недоношених дітей [28].

A. Harjainen і співавтори вивчали референтні інтервали для цистатину С у 58 передчасно і 50 вчасно народжених новонароджених і 299 дітей старшого віку. Ніяких статевих відмінностей не визначено. Контрольний інтервал для передчасно народжених новонароджених становив 1,34–2,57 мг/л, а для вчасно народжених — 1,36–2,23 мг/л. Концентрація цистатину С швидко знижувалась після народження і в дітей старше 3 років не залежала від віку. Контрольний інтервал для дітей 3–16 років, розрахований непараметрично, становив 0,51–1,31 мг/л, а в дітей молодшого віку: < 1 року — 0,75–1,87 мг/л, 1–3 років — 0,68–1,60 мг/л відповідно [19].

K. Allegaert і співавтори у пошуках стандартизації і валідації перспективного біомаркера нирок цистатину С визначили, що його застосування в неонатальній медицині може бути додатково покращено за рахунок використання конкретних контрольних значень, адаптованих до неонатальної ниркової фізіології [3].

A. Vokenkamp і співавтори визначали референтні інтервали сироваткової концентрації цистатину С у 258 дітей без ознак захворювання нирок. Найвища концентрація цистатину С зареєстрована в перші дні життя (діапазон 1,64–2,59 мг/л) зі швидким зниженням протягом перших 4 місяців. За 1-й рік концентрація цистатину С була постійною з еталонним інтервалом 0,7–1,38 мг/л. На відміну від креатиніну сироватковий цистатин С відображає функцію нирок у дітей незалежно від віку, статі, зросту і складу тіла [6, 7].

A. Marmarios і співавтори в публікації 2016 року подали результати дослідження 536 здорових дітей і підлітків із Греції (295 хлопчиків і 241 дівчинка), у яких вимірювали сироватковий цистатин С із реєстрацією віку, індексу маси тіла та артеріального тиску. Загалом середній рівень сироваткового цистатину С становив  $0,79 \pm 0,10$  мг/л. Установлено, що рівень цистатину С статистично значно нижчий у дівчат, ніж у хлопчиків ( $p < 0,001$ ), а також у препубертатних дітей порівняно з підлітками ( $p < 0,001$ ). Більш високі значення цистатину С спостерігались у пацієнтів із підвищеним індексом маси тіла ( $p < 0,001$ ). Систолічний і діастолічний тиск суттєво не впливав на рівні цистатину С [26].

Визначення рівня цистатину С із розрахунком ШКФ — кращий скринінг-тест для ранньої ниркової недостатності в дітей із вродженим нейропатичним сечовим міхуром [10, 17]; доцільний контроль ШКФ у дітей з єдиною функціонуючою ниркою (KIMONO study) і в новонароджених із вродженими вадами нирок [13, 36]. Цистатин С — більш чутливий і прийнятний показник, ніж креатинін, для діагностики ХХН I–III ст. [12].

У дітей зі злоякісними пухлинами цистатин С дозволяє більш надійно виявляти помірні порушення функції нирок, ніж сироватковий креатинін, і його визначення потрібно включити у формальну процедуру скринінгу ХХН серед даної категорії пацієнтів [33].

Цистатин С займає важливе місце в діагностиці гострого ураження нирок (ГУН), створивши альтернативу традиційним діагностичним критеріям [27, 29]. Сироватковий цистатин С дозволяє передбачити розвиток ГУН на 1–2 доби раніше, ніж сироватковий креатинін. Він є чутливим предиктором ГУН у дітей в критичному стані і в разі лікування аміноглікозидами [4, 25], прогностичним біомаркером для ГУН після кардіохірургічних втручань [23].

РШКФ на основі цистатину С стає методом вибору в дітей після трансплантації печінки та інших органів для контролю за функцією нирок і за неможливості застосування референтних засобів вимірювання ШКФ [14, 18].

Незаперечними є докази прогностичного значення цистатину С щодо вірогідності розвитку кардіоваскулярних ускладнень у дітей, хворих на ХХН [8]. Рівень цистатину С корелює з кардіометаболічними факторами ризику (резистентність до інсуліну, аланінамінотрансфераза, сечова кислота, гомоцистеїн) і може відіграти самостійну роль у стратифікації ризику серцево-судинних захворювань у дітей і підлітків із ХХН [5, 9, 32].

Таким чином, рівень цистатину С має більш високу кореляцію із ШКФ і набагато сильніші асоціації з несприятливими наслідками порівняно з рівнем креатиніну [34]. Останні досягнення сприяли застосуванню цистатину С як клінічного виміру функції нирок, що знайшло своє відображення в

останньому перегляді світових рекомендацій, проведеному у 2012 році (KDIGO, 2012). Майбутні дослідження повинні розробляти стратегії для використання цистатину С в медичній практиці з метою оптимізації діагностики і лікування ХХН.

**Метою** нашого дослідження було інформативне застосування цистатину С і рШКФц у практиці дитячого нефролога і педіатра, а також визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН I–III ст.

## Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 119 пацієнтів із ХХН I–III ст. віком від 2 до 17 років ( $7,3 \pm 0,3$  року), які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Миському дитячому нефрологічному центрі (у клініці кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика). Чоловічої статі було 53 особи (44,5 %), жіночої — 66 (55,5 %). Стадії ХХН визначались відповідно до клінічних рекомендацій при 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) [22]. ШКФ розраховувалась за форму-

лою Шварца (Creatinine-based «Bedside Schwartz» equation, 2009).

Формуванню ХХН у дітей передували такі нозології: САКУТ-синдром (47 % хворих), хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, хронічний гломеруло-нефрит, автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок, сечокам'яна хвороба та інші нозології. Детальна характеристика хворих наведена в табл. 1.

Обстеження хворих включало клінічне спостереження, контроль артеріального тиску, загальний і біохімічний аналізи крові, визначення кислотно-лужного стану, ШКФ, аналізи сечі. Паралельно в пацієнтів оцінювали рівень екскреції альбуміну (PEA) і САК у добовій сечі (лабораторія «Діла»), керуючись категоріями альбумінурії при ХХН (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) (табл. 2).

Анемію діагностували в дітей віком  $> 15$  років із ХХН за наявності концентрації гемоглобіну  $< 130$  г/л в осіб чоловічої статі і  $< 120$  г/л — жіночої,  $< 110$  г/л у дітей 0,5–5 років,  $< 115$  г/л — 5–12 років,  $< 120$  г/л — 12–15 років (KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) [22].

Артеріальну гіпертензію діагностували на підставі рівня систолічного і/або діастолічного АТ  $\geq 95$  %

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів

Параметри	Кількість
Вік, роки	7,3 ± 0,3
Стать (чоловіча/жіноча)	53/66
<b>Етіологія ХХН (абс/%)</b>	
Вроджені вади розвитку сечової системи (САКУТ-синдром)	56/47,0
Однібічний міхурово-сечовідний рефлюкс III ступеня	16/13,5
Двобічний міхурово-сечовідний рефлюкс III ступеня	8/6,7
Однібічний уретерогідронефроз	7/5,9
Двобічний уретерогідронефроз	6/5,0
Двобічний мегауретер	6/5,0
Гіпоплазія нирок	5/4,2
Агенезія нирки	3/2,5
Поперекова дистопія нирки	3/2,5
Стеноз а. renalis	2/1,7
Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (наслідок ГУС)	16/13,5
ХГН, нефротична форма	9/7,6
ХГН, гематурична форма	6/5,0
ХГН, ізольований сечовий синдром	6/5,0
Автосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок	6/5,0
Хронічний неускладнений пієлонефрит	9/7,6
Сечокам'яна хвороба	4/3,4
Нефрокальциноз	4/3,4
Синдром Фанконі	3/2,5

за статтю, віком, зростом дитини в 3 незалежних офісних вимірах АТ і/або за даними добового моніторингу АТ (Flynn J.T., Daniels S.R., Neuman L.L. et al., 2014) [16].

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

З метою інформативного застосування цистатину С у практиці дитячого нефролога і педіатра, а також визначення діагностично значимих величин для розмежування ХХН І–ІІІ ст. здійснювався розрахунок ШКФ на підставі сироваткової концентрації цистатину С (рШКФц) за такими рівняннями:

1) ШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) =  $-4,32 + 80,35/\text{цист. С, мг/л}$  (Ноек F.J. і співавт., 2003) [20];

2) ШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) =  $75,94/[\text{цист. С, мг/л}^{1,17}]$  ( $\times 1,2$  при трансплантації) (Zappitelli M. і співавт., 2006);

3) ШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) =  $70,69 \cdot \text{цист. С}^{-0,931}$  мг/л (Cystatin C-based equation (2012), Pediatric GFR Calculator — NKF) [21].

Статистична обробка даних проводилась із застосуванням пакета сучасних прикладних програм для статистичного аналізу й обробки даних Statistica 6.0 із використанням параметричного методу оцінки відмінностей середніх двох вибірок за критерієм Стьюдента і наводилась у формі таблиць. Для оцінки вірогідності отриманих результатів прийнятий рівень значимості  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Отримані результати продемонстрували, що в дітей із ХХН І ст. сироваткова концентрація цистатину С у середньому становила  $0,77 \pm 0,01$  мг/л, що є вірогідно нижчою, ніж відповідні показники, отримані в пацієнтів із ХХН ІІ ст. ( $1,00 \pm 0,01$  мг/л) і ХХН ІІІ ст. ( $1,58 \pm 0,06$  мг/л) ( $p < 0,05$ ). Дані наведені в табл. 3.

Середнє значення концентрації цистатину С у сироватці крові  $0,77 \pm 0,01$  мг/л у пацієнтів із ХХН І ст., визначеної за формулою Шварца, відповідало рШКФц  $100,2 \pm 1,6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, визначеної за рівнянням F.J. Ноек,  $103,6 \pm 1,9$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — за рівнянням M. Zappitelli та  $90,4 \pm 1,3$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — за Pediatric GFR Calculator — NKF. Незважаючи на те, що отримані середні значення рШКФц за трьома наведеними рівняннями відповідали ХХН І ст., індивідуальний аналіз продемонстрував, що рШКФц за рівнянням Pediatric GFR Calculator — NKF (Cystatin

Таблиця 2. Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	РЕА, мг/24 год	САК (приблизний еквівалент)		Терміни
		мг/ммоль	мг/г	
A1	< 30	< 3	< 30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30–300	3–30	30–300	Помірно підвищена
A3	> 300	> 30	> 300	Виразно підвищена

Таблиця 3. Цистатин С і рШКФц у дітей із ХХН

Показник	ХХН І ст., n = 53	ХХН ІІ ст., n = 46	ХХН ІІІ ст., n = 20
Цистатин С, мг/л	$0,77 \pm 0,01^{**}$ (0,54–0,85)	$1,00 \pm 0,01^{***}$ (0,87–1,22)	$1,58 \pm 0,06$ (1,26–2,23)
ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ) = $-4,32 + 80,35/\text{цист. С, мг/л}$ (Ноек F.J. і співавт., 2003)	$100,2 \pm 1,6$ (90–144)	$77,50 \pm 0,87$ (62–88)	$48,1 \pm 1,7$ (32–59)
ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ) = $75,94/[\text{цист. С, мг/л}^{1,17}]$ ( $\times 1,2$ , якщо проводиться трансплантація) (Zappitelli M. і співавт., 2006)	$103,6 \pm 1,9$ (92–156)	$77,60 \pm 0,97$ (60–89)	$46,1 \pm 1,7$ (30–58)
ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ) = $70,69 \cdot \text{цист. С}^{-0,931}$ , мг/л (Cystatin C-based equation, 2012; Pediatric GFR Calculator — NKF)	$90,4 \pm 1,3^*$ (82–125)	$71,9 \pm 0,7^*$ (59–80)	$47,4 \pm 1,5$ (33–57)

Примітки: \* — вірогідність розбіжностей  $p < 0,05$  порівняно з результатами рівняння Pediatric GFR Calculator — NKF, отриманими в межах однієї стадії ХХН; \*\* — вірогідність розбіжностей  $p < 0,05$  між групами дітей із ХХН І ст. і ХХН ІІ і ІІІ ст.; \*\*\* — вірогідність розбіжностей  $p < 0,05$  між групами дітей із ХХН ІІ ст. і ХХН ІІІ ст.

C-based equation, 2012) зменшила у 34 із 53 пацієнтів ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але > 82 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, потенційно переводячи їх до ХХН II ст. Крім того, середні значення рШКФц за Pediatric GFR Calculator — NKF вірогідно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь ( $p < 0,05$ ).

Середнє значення концентрації цистатину С у сироватці крові  $1,00 \pm 0,01$  мг/л у пацієнтів із ХХН II ст. відповідало рШКФц  $77,50 \pm 0,87$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, визначеної за рівнянням F.J. Hoek,  $77,60 \pm 0,97$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — за рівнянням M. Zappitelli та  $71,9 \pm 0,7$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> за Pediatric GFR Calculator — NKF. рШКФц за рівнянням Pediatric GFR Calculator — NKF (Cystatin C-based equation, 2012) тільки в 1 пацієнта із 46 знизилася до 59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, у 45 пацієнтів показники були в діапазоні 60–80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Як і у пацієнтів із ХХН I ст., у хворих із ХХН II ст. значення рШКФц за Pediatric GFR Calculator — NKF вірогідно відрізнялись від результатів двох попередніх рівнянь у середньому на 6 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Тільки значення концентрації цистатину С у сироватці крові  $1,58 \pm 0,06$  мг/л, отримане в пацієнтів із ХХН III ст. і визначене за формулою Шварца, майже відповідало показнику рШКФц, визначеному за трьома різними рівняннями.

Математичні розрахунки ШКФ за цистатином С на підставі рівняння F.J. Hoek, M. Zappitelli демонструють, що для дітей віком від 2 до 17 років із ХХН I ст. (ШКФ  $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) рівень цистатину С у сироватці крові повинен становити  $\leq 0,86$  мг/л (Zappitelli і співавт.),  $\leq 0,85$  мг/л (Hoek F.J. і співавт.)

$i \leq 0,77$  мг/л (Pediatric GFR Calculator — NKF). Для ХХН II ст. діапазон значень цистатину С за рівнянням Zappitelli поширюється на 0,87–1,23 мг/л, за рівнянням F.J. Hoek — 0,86–1,25 мг/л і за Pediatric GFR Calculator — NKF — 0,78–1,2 мг/л, що відповідає ШКФ 89–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Для ХХН III ст. діапазон значень цистатину С за рівнянням Zappitelli становить 1,24–2,24 мг/л, за рівнянням F.J. Hoek — 1,26–2,37 мг/л і за рівнянням Pediatric GFR Calculator — NKF — 1,21–2,55 мг/л, що відповідає ШКФ 59–30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Таким чином, визначення діагностично значимих величин цистатину С для розмежування ХХН I–III ст. із розрахунком ШКФ на підставі сироваткової концентрації цистатину С має важливе значення для медичного застосування в дитячій нефрології і педіатрії. Крім того, слід урахувати референтні значення концентрації цистатину С, що запропоновуються діагностичними системами. На прикладі трьох наведених нижче діагностичних систем можна констатувати різні референтції як у віковому аспекті, так і щодо значень цистатину С, що потребує уніфікування і чіткого визначення вікових діапазонів концентрації цистатину С. Дані наведені в табл. 4–6.

Отримані дані і результати ряду досліджень підтверджують, що в дітей цистатин С краще корелює зі ШКФ, ніж сироватковий креатинін. Більше того, незначне зниження ШКФ раніше відображається змінами концентрації цистатину С, ніж сироваткового креатиніну. Цистатин С перевершує сироватковий креатинін при розмежуванні нормальної або зниженої ШКФ.

**Таблиця 4. Референтні інтервали цистатину С (ARUP Laboratories: a national reference laboratory)**

Вік	Референтні значення, мг/л
0–3 міс.	0,8–2,3
4–11 міс.	0,7–1,5
1–3 роки	0,5–1,3
4–8 років	0,5–1,3
9–17 років	0,5–1,3
18 років і старше	0,5–1,0

**Таблиця 5. Референтні інтервали цистатину С (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Німеччина)**

Вік	Референтні значення, мг/л
<b>Діти</b>	
4-та і 5-та доба	1,22–1,68
< 1 місяця	1,37–1,89
1–12 місяців	0,73–1,17
> 12 місяців	0,60–0,84
<b>Дорослі</b>	
19–49 років	0,53–0,92
$\geq 50$ років	0,58–1,02

Таблиця 6. Референтні інтервали цистатину С (ichroma™, Boditech Med Inc., London, Велика Британія)

Стадія	Цистатин С, мг/л	ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>
Норма	0,52–0,91	≥ 90
1	0,91–1,1	≥ 90
2	1,1–1,7	60–89
3	1,7–2,5	30–59
4	2,5–4,0	15–29
5	> 4,0	< 15
18–50 років	0,56–0,9 мг/л	
51–70 років	0,58–1,09 мг/л	

Таблиця 7. Поширеність ускладнень у дітей із ХХН I–III ст.

Ускладнення	ХХН I ст., n = 53	ХХН II ст., n = 46	ХХН III ст., n = 20
Анемія (к-ть абс/%), n (%)	7 (13,2)	7 (15,2)	6 (30)
АГ (к-ть абс/%), n (%)	2 (3,8)	6 (13,0)	5 (25)

Таблиця 8. Поширеність ускладнень ХХН за ШКФ, %

Ускладнення	ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>				
	≥ 90	60–89	45–59	30–44	< 30
Анемія	4,0	4,7	12,3	22,7	51,5
Гіпертензія	18,3	41,0	71,8	78,3	82,1
Дефіцит 25(OH)D <sub>3</sub>	14,1	9,1	10,7	27,2	
Ацидоз	11,2	8,4	9,4	18,1	31,5
Гіперфосфатемія	7,2	7,4	9,2	9,3	23,0
Гіпоальбумінемія	1,0	1,3	2,8	9,0	7,5
Гіперпаратиреоз	5,5	9,4	23,0	44,0	72,5

Оцінка PEA і САК у добовій сечі дітей, хворих на ХХН I–III ст., з урахуванням категорій альбумінурії при ХХН (KDIGO, 2012), продемонструвала, що категорія A1 зареєстрована у 83 пацієнтів (69,7 %), A2 — у 14 (11,8 %), A3 — у 22 (18,5 %).

Аналіз поширеності ускладнень у дітей із ХХН показав, що на відміну від дорослих пацієнтів (табл. 8) із ХХН у дітей перше місце серед ускладнень займала анемія: при ХХН I ст. — 13,2 % пацієнтів, ХХН II ст. — 15,2 %, при ХХН III ст. кількість пацієнтів зростає майже вдвічі — до 30 %. Дані наведені в табл. 7. АГ при ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> зареєстрована у 3,8 % пацієнтів, при ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — у 13 %, при ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> — у 25 %.

Отримані дані свідчать про те, що методи оцінки ШКФ на основі цистатину С в дітей мають ще більшу точність і надійність, ніж у дорослих, і вони повинні стати загальноприйнятною практикою. Зміни концентрації цистатину С на незначне зниження ШКФ стало підставою для розмежування нормальної або зниженої ШКФ.

Проте суттєвим обмежувачем є відносно висока вартість вимірювання цистатину С. Зауважимо також, що на сьогодні один із способів оцінки ШКФ

на основі цистатину С у дітей включений у калькулятор розрахунку ШКФ на офіційному сайті NKF-KDOQI [21].

## ВИСНОВКИ

Отримані дані і результати ряду досліджень підтверджують, що в дітей цистатин С краще корелює із ШКФ, ніж сироватковий креатинін. Більше того, незначне зниження ШКФ раніше відображається змінами концентрації цистатину С, ніж сироваткового креатиніну. Визначені діагностично значимі величини для розмежування ХХН I–III ст. Отримані результати продемонстрували, що в дітей із ХХН I ст. сироваткова концентрація цистатину С становила  $0,77 \pm 0,01$  мг/л, що є вірогідно нижчою, ніж відповідні показники в пацієнтів із ХХН II ст. ( $1,00 \pm 0,01$  мг/л) і ХХН III ст. ( $1,58 \pm 0,06$  мг/л) ( $p < 0,05$ ). Оцінена інформативність застосування рівнянь для розрахунку ШКФ на основі цистатину С (Hoek F.J., Zapitelli M., Pediatric GFR Calculator — NKF).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Рецензенти:** завідуючий відділом дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМНУ» д.м.н. В.Ф. Петербургський; завідуючий кафедрою педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика д.м.н., професор Т.В. Марушко.

## References

1. Velkov VV. New Renal Biomarkers for Neonatology and Pediatrics: Cystatin C and NGAL. *Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky.* 2015;14(3):167-74.
2. Kayukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. Cystatin c in current medicine. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2012;16(1):22-37.
3. Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(15):1833-8. doi: 10.3109/14767058.2014.969236.
4. Ataei N, Bazargani B, Ameli S, et al. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jan;29(1):133-8. doi: 10.1007/s00467-013-2586-5.
5. Bansal N, Vittinghoff E, Peralta CA, et al. Estimated kidney function based on serum cystatin C and risk of subsequent coronary artery calcium in young and middle-aged adults with preserved kidney function: results from the CARDIA study. *Am J Epidemiol.* 2013 Aug 1;178(3):410-7. doi: 10.1093/aje/kws581.
6. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C—a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics.* 1998 May;101(5):875-81. PMID: 9565418.
7. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children *Pediatr Nephrol.* 1998 Feb;12(2):125-9. PMID: 9543370.
8. Brady TM, Townsend K, Schneider MF, et al. Cystatin C and cardiac measures in children and adolescents with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017 Feb;69(2):247-256. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.036.
9. Codoñer-Franch P, Ballester-Asensio E, Martínez-Pons L, et al. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *Pediatr Nephrol.* 2011 Feb;26(2):301-7. doi: 10.1007/s00467-010-1679-7.
10. Dangle PP, Ayyash O, Kang A, et al. Cystatin C-calculated glomerular filtration rate—a marker of early renal dysfunction in patients with neuropathic bladder. *Urology.* 2017 Feb;100:213-217. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.011.
11. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Aug;40(2):221-6. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487.
12. Dönmez O, Korkmaz HA, Yıldız N, Ediz B. Comparison of serum cystatin C and creatinine levels in determining glomerular filtration rate in children with stage I to III chronic renal disease *Ren Fail.* 2015 Jun;37(5):784-90. doi: 10.3109/0886022X.2015.1014771.
13. Filler G, Grimmer J, Huang SH, Bariciak E. Cystatin C for the assessment of GFR in neonates with congenital renal anomalies *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Sep;27(9):3382-4. doi: 10.1093/ndt/gfs253.
14. Filler G, Melk A, Marks SD. Practice recommendations for the monitoring of renal function in pediatric non-renal organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2016 May;20(3):352-63. doi: 10.1111/ptr.12685.
15. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergère V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatr Nephrol.* 2002 Feb;17(2):104-6. PMID: 11875672.
16. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2014 May;63(5):1116-35. doi: 10.1161/HYP.0000000000000007.
17. Fox JA, Dudley AG, Bates C, Cannon GM Jr. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. *J Urol.* 2014 May;191(5 Suppl):1602-7. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.093.
18. Franco MC, Nagasako SS, Machado PG, Nogueira PC, Pestana JO, Sesso R. Cystatin C and renal function in pediatric kidney transplant recipients *Braz J Med Biol Res.* 2009 Dec;42(12):1225-9. PMID: 19882084.
19. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2000 Nov;15(1-2):105-8. PMID: 11095024.
20. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Oct;18(10):2024-31. doi: 10.1093/ndt/fgf349.
21. Pediatric GFR calculator. Available from: [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculatorPed](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed).
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):1-150.
23. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Sep;5(9):1552-7. doi: 10.2215/CJN.02040310.
24. Liu D, Alvarez-Eltás AC, Wile B, Belostotsky V, Filler G. Deviations from the expected relationship between serum FGF23 and other markers in children with CKD: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 28;18(1):204. doi: 10.1186/s12882-017-0623-5.
25. Lau L, Al-Ismaïli Z, Harel-Sterling M, et al. Serum cystatin C for acute kidney injury evaluation in children treated with aminoglycosides. *Pediatr Nephrol.* 2017 Jan;32(1):163-171. doi: 10.1007/s00467-016-3450-1.
26. Marmarinos A, Garoufi A, Panagoulia A, et al. Cystatin-C levels in healthy children and adolescents: Influence of age, gender, body mass index and blood pressure. *Clin Biochem.* 2016 Jan;49(1-2):150-3. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.012.
27. McCaffrey J, Coupes B, Chaloner C, Webb NJ, Barber R, Lennon R. Towards a biomarker panel for the assessment of



AKI in children receiving intensive care. *Pediatr Nephrol.* 2015 Oct;30(10):1861-71. doi: 10.1007/s00467-015-3089-3.

28. Nakashima T, Inoue H, Fujiyoshi J, Matsumoto N. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatr Nephrol.* 2016 Jun;31(6):983-9. doi: 10.1007/s00467-015-3309-x.

29. Nakhjavan-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017 Apr 3;18(1):120. doi: 10.1186/s12882-017-0539-0.

30. Pottel H, Delanaye P2, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1;32(3):497-507. doi: 10.1093/ndt/gfw425.

31. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007 Mar;40(5-6):383-91. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026.

32. Sharma S, Denburg MR, Furth SL. The association between creatinine versus cystatin C-based eGFR and cardiovascular risk in children with chronic kidney disease using a modified PDAY

risk score. *Pediatr Nephrol.* 2017 Aug;32(8):1457-1463. doi: 10.1007/s00467-017-3683-7.

33. Sherief LM, Youssef DM, Sherbiny HS, Abdelkhalek E, Talaat M, Khalifa NA. Screening of renal dysfunction among Burkitt lymphoma survivors by novel markers. *Hematology.* 2017 Jun;22(5):265-273. doi: 10.1080/10245332.2016.1259713.

34. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2013 Sep;62(3):595-603. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027.

35. Treiber M, Pečovnik Balon B, Gorenjak M. A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns. *Pediatr Nephrol.* 2015 Aug;30(8):1297-305. doi: 10.1007/s00467-014-3029-7.

36. Westland R, Abraham Y, Bökenkamp A, Stoffel-Wagner B, Schreuder MF, van Wijk JA. Precision of estimating equations for GFR in children with a solitary functioning kidney: the KIMONO study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 May;8(5):764-72. doi: 10.2215/CJN.07870812.

Надійшла 18.08.2017

Надійшла у виправленому вигляді 17.10.2017

Прийнята до друку 18.10.2017 ■

Кушниренко С.В.<sup>1</sup>, Мордовець Е.М.<sup>2</sup>, Тихоненко Н.А.<sup>2</sup>, Маркотенко О.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Киевская городская детская клиническая больница № 1, г. Киев, Украина

### Цистатин С и хроническая болезнь почек у детей

**Резюме. Актуальность.** Определение диагностически значимых величин сывороточной концентрации цистатина С с расчетом скорости клубочковой фильтрации дает клиницистам преимущество в четком разграничении стадий хронической болезни почек у детей и понимание необходимости более широкого использования одного из важнейших диагностических тестов в практике детского нефролога и педиатра. **Цель исследования:** определение диагностически значимых величин сывороточной концентрации цистатина С с расчетом скорости клубочковой фильтрации для разграничения I–III ст. хронической болезни почек. **Материалы и методы.** У 119 детей в возрасте от 2 до 17 лет ( $7,3 \pm 0,3$  года) определяли диагностически значимые величины сывороточного уровня цистатина С для разграничения I–III ст. хронической болезни почек, осуществляли расчет скорости клубочковой фильтрации на основании сывороточной концентрации цистатина С, используя уравнения F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF. **Результаты.** У детей с хронической болезнью почек I ст. сывороточная концентрация цистатина С составила  $0,77 \pm 0,01$  мг/л, что достоверно ниже соответствующих показателей у пациентов с хронической болезнью почек II ст. ( $1,00 \pm 0,01$  мг/л) и III ст. ( $1,58 \pm 0,06$  мг/л) ( $p < 0,05$ ). Среднее значение концентрации цистатина С в сыворотке крови  $0,77 \pm 0,01$  мг/л у пациентов с хронической болезнью почек I ст. соответствовало расчетной скорости клубочковой фильтрации на основе цистатина С  $100,2 \pm 1,6$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, определенной по уравнению F.J. Hoek,  $103,6 \pm 1,9$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> — по

уравнению M. Zappitelli и  $90,4 \pm 1,3$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> — по Pediatric GFR Calculator — NKF. Среднее значение концентрации цистатина С в сыворотке крови  $1,00 \pm 0,01$  мг/л у пациентов с хронической болезнью почек II ст. соответствовало расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С  $77,50 \pm 0,87$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> по уравнению F.J. Hoek,  $77,60 \pm 0,97$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> — по уравнению M. Zappitelli и  $71,9 \pm 0,7$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> — по Pediatric GFR Calculator — NKF. Средние значения расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С, рассчитанной по Pediatric GFR Calculator — NKF, достоверно отличались от результатов двух предыдущих уравнений ( $p < 0,05$ ). Значения концентрации цистатина С в сыворотке крови  $1,58 \pm 0,06$  мг/л, полученные у пациентов с хронической болезнью почек III ст., соответствовали практически одинаковой расчетной скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С, определенной по трем разным уравнениям. **Выводы.** Полученные данные и результаты ряда исследований подтверждают, что у детей цистатин С лучше коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, чем сывороточный креатинин. Определены диагностически значимые величины для разграничения хронической болезни почек I–III ст. Оценена информативность использования уравнений для расчета скорости клубочковой фильтрации на основании цистатина С (F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF).

**Ключевые слова:** цистатин С; хроническая болезнь почек; дети

S.V. Kushnirenko<sup>1</sup>, Ye.M. Mordovets<sup>2</sup>, N.A. Tihonenko<sup>2</sup>, O.O. Markotenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Children's Clinical Hospital N 1, Kyiv, Ukraine

### Cystatin C and chronic kidney disease in children

**Abstract. Background.** Determination of diagnostically significant values of serum concentration of cystatin C in combination with the estimated glomerular filtration rate (GFR) gives clinicians an advantage in clearly differentiation of chronic kidney disease stages in children and understanding the need for wider use of one of the most important diagnostic tests in the practice of a pediatric nephrologist and pediatrician. The aim of the study was to determine the diagnostic values of the serum concentration of cystatin C with the calculated glomerular filtration rate for the differentiation of the stage I–III chronic kidney disease. **Materials and methods.** In 119 children aged 2 to 17 years ( $7.3 \pm 0.3$  years), diagnostically significant values of serum cystatin C were determined to distinguish stage I–III chronic kidney disease, glomerular filtration rate was calculated based on the serum concentration of cystatin C using the equations of F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — The National Kidney Foundation (NKF). **Results.** In children with stage I chronic kidney disease, serum concentration of cystatin C was  $0.77 \pm 0.01$  mg/l, which is significantly lower than the corresponding values in patients with chronic kidney disease stage II ( $1.00 \pm 0.01$  mg/l) and stage III ( $1.58 \pm 0.06$  mg/l) ( $p < 0.05$ ). The mean value of the concentration of cystatin C in the blood serum ( $0.77 \pm 0.01$  mg/l) in patients with stage I chronic kidney disease corresponded to the calculated glomerular filtration rate on the basis of cystatin C:  $100.2 \pm 1.6$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> determined according to the equation

of F.J. Hoek,  $103.6 \pm 1.9$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> — according to the equation of M. Zappitelli and  $90.4 \pm 1.3$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> by the Pediatric GFR Calculator — NKF. The average value of cystatin C in the blood serum ( $1.00 \pm 0.01$  mg/l) in patients with stage II chronic kidney disease corresponded to the calculated glomerular filtration rate on the basis of cystatin C:  $77.50 \pm 0.87$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> according to the equation of F.J. Hoek,  $77.60 \pm 0.97$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> according to the equation of M. Zappitelli and  $71.9 \pm 0.7$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> by the Pediatric GFR Calculator–NKF. The average values of the estimated glomerular filtration rate based on cystatin C calculated by Pediatric GFR Calculator — NKF significantly differed from the results of the two previous equations ( $p < 0.05$ ). Values of cystatin C in the blood serum ( $1.58 \pm 0.06$  mg/l) obtained in patients with stage III chronic kidney disease corresponded to almost identical estimated glomerular filtration rate on the basis of cystatin C determined from three different equations. **Conclusions.** The data obtained and the results of several studies confirm that in children, cystatin C better correlates with the glomerular filtration rate than serum creatinine. Diagnostically significant values for the differentiation of stage I–III chronic kidney disease are determined. The informative value of the equations for calculating the glomerular filtration rate on the basis of cystatin C was evaluated (F.J. Hoek, M. Zappitelli, Pediatric GFR Calculator — NKF).

**Keywords:** cystatin C; chronic kidney disease; children