

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЦИСТАТИНА С В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА КАК РАННЕГО МАРКЁРА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Анна Сергеевна Сенаторова¹, Екатерина Георгиевна Муратова^{2*}

¹Харьковский национальный медицинский университет,

²Харьковская областная детская клиническая больница

Реферат

Цель. Усовершенствование диагностики диабетической нефропатии на ранних стадиях её развития путём изучения экскреции цистатина С с мочой у детей с сахарным диабетом 1-го типа.

Методы. В работу включены данные 83 детей в возрасте от 11 до 18 лет с сахарным диабетом 1-го типа. Дети были разделены на три группы: первая (n=18) – с продолжительностью сахарного диабета от 1 до 2 лет, вторая (n=24) – от 2 до 5 лет, третья группа (n=41) – более 5 лет.

Результаты. Средние значения гликированного гемоглобина у детей не имели существенных различий и составили в первой группе $8,61 \pm 2,1\%$, во второй – $8,91 \pm 1,5\%$, в третьей – $8,84 \pm 2,5\%$ ($p > 0,05$). Развитие «клинически манифестной» диабетической нефропатии зарегистрировано у 10% детей с сахарным диабетом 1-го типа с длительностью заболевания более 5 лет. Наибольшее повышение экскреции цистатина С выявлено у детей с продолжительным течением сахарного диабета ($p < 0,01$ по сравнению с контролем). Значительную вариабельность экскреции цистатина С с мочой наблюдали уже у детей с длительностью заболевания от 1 до 2 лет. При внутригрупповом попарном сравнении уровня экскреции цистатина С с мочой у детей с сахарным диабетом 1-го типа и содержания гликированного гемоглобина статистически значимых различий не выявлено.

Вывод. Для характеристики состояния канальцевой функции почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа можно исследовать уровень экскреции цистатина С с мочой как раннего маркёра повреждения почечной ткани; канальцевую дисфункцию следует диагностировать при экскреции цистатина С выше $21,9 \pm 1,4$ нг/мл (чувствительность 70%, специфичность 60%).

Ключевые слова: дети, диабетическая нефропатия, сахарный диабет, цистатин С.

DIAGNOSTIC VALUE OF CYSTATIN C URINE LEVEL AS AN EARLY MARKER OF DIABETIC NEPHROPATHY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS A.S. Senatorova¹, E.G. Muratova². ¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, ²Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine. **Aim.** To improve the diagnosis of early stages of diabetic nephropathy by examining cystatin C urine excretion in children with type 1 diabetes mellitus. **Methods.** 83 children aged 11 to 18 years with type 1 diabetes mellitus were included in the study. Children were divided into 3 groups according to the duration of diabetes mellitus: group 1 – 1 to 2 years (n=18), group 2 – 2 to 5 years (n=24), group 3 – over 5 years (n=41). **Results.** The average values of glycated hemoglobin did not differ significantly between the groups and were assessed as following: group 1 – $8.61 \pm 2.1\%$, group 2 – $8.91 \pm 1.5\%$, group 3 – $8.84 \pm 2.5\%$ ($p > 0.05$). Development of «symptomatic» diabetic nephropathy occurred in 10% of children with type 1 diabetes with disease duration over 5 years. Cystatin C urine excretion was the highest in children with long clinical course of type 1 diabetes mellitus ($p < 0.01$). Significant variability of cystatin C urine excretion was observed even in children with diabetes duration of 1 to 2 years. Pairwise comparison of cystatin C urine excretion levels and glycated hemoglobin values of children with type 1 diabetes did not show any statistically significant difference. **Conclusion.** Cystatin C urine excretion level can be an early marker of kidney damage and depict the state of tubular renal function in children with type 1 diabetes mellitus. Tubular dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus might be diagnosed when observed cystatin C urine excretion level is over 21.9 ± 1.4 ng/ml (sensitivity 70%, specificity 60%). **Keywords:** children, diabetic nephropathy, diabetes mellitus, cystatin C.

Развитие диабетической нефропатии (ДН) традиционно диагностируют по повышению экскреции альбумина с мочой и/или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2]. Данные последних лет указывают на роль канальцевого повреждения в развитии ДН. Так, у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа отмечают повышенную реабсорбцию органических веществ клетками проксимальных канальцев, значимые изменения экскреции фосфора, титруемых кислот, аммиака. Цистатин С свободно экскретируется путём клубочковой фильтрации, а затем подвергается полной канальцевой реабсорбции и катаболизации

(без секреции). Содержание цистатина С в моче служит индикатором для оценки тубулярной функции почек [8, 9]. По данным ряда авторов, при нарушении канальцевой функции концентрация цистатина С в моче может возрастать в 200 раз [7]. Традиционно для оценки гломерулярной функции почек при СД 1-го типа определяют СКФ и уровень протеинурии [3], однако некоторые исследователи отмечают недостаточную информативность СКФ, особенно в педиатрической практике [4]. Несмотря на то, что цистатин С свободно фильтруется через клубочки, диагностическая ценность клиренса цистатина С ограничена по сравнению с креатинином (75% против 7%) [5]. По этой причине поиски ранних

маркёров ДН на сегодня продолжают, один из таких изучаемых маркёров — уровень цистатина С в моче [1, 2, 6].

Цель исследования — усовершенствование диагностики ДН на ранних стадиях её развития путём изучения экскреции цистатина С с мочой у детей с СД 1-го типа.

В работу включены данные 83 детей в возрасте от 11 до 18 лет с СД 1-го типа, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении областной детской клинической больницы г. Харькова в период 2010–2012 гг. Критериями исключения пациентов из исследования были диабетический кетоацидоз, гипогликемия, длительность СД меньше 1 года, хронические заболевания почек, воспалительные заболевания и врождённые аномалии развития органов мочевого выделительной системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Дети были разделены на три группы: первая группа — с продолжительностью СД от 1 до 2 лет ($n=18$, средний возраст $14\pm 2,1$ года), вторая группа — от 2 до 5 лет ($n=24$, средний возраст $14\pm 1,5$ года); третья группа — более 5 лет ($n=41$, средний возраст $15\pm 2,9$ года). Средняя продолжительность СД у детей первой группы составила $1,3\pm 0,49$ года, во второй группе — $3,8\pm 1,04$ года, в третьей группе — $8,6\pm 2,4$ года. В четвёртую (контрольную) группу включены 10 практически здоровых детей (средний возраст $14\pm 2,1$ года) без патологии почек и эндокринной системы. Всем детям проводили общеклиническое обследование, лабораторную оценку функционального состояния почек, у детей с СД 1-го типа осуществляли контроль компенсации заболевания согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (2006). Содержание цистатина С в утренней моче изучали с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе «Labline-90» (Австрия) с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «Biovendur Human Cystatin C ELISA» (Чехия) согласно инструкции. Результаты исследований были обработаны при помощи пакета статистического анализа данных «Statistica 7.0». Для сравнения выборочных долей использовали метод углового преобразования с критерием Фишера, для сравнения показателей более чем в двух группах с негауссовским распределением применяли непараметрический анализ Краскела-Уоллиса (KW) с определением медианы (Me), верхнего (Uq) и нижнего (Lq) квартилей. Для сравнения парных независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни

(MW). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

При изучении манифестации ДН при СД стояла задача выяснения роли наследственности. Заболевания почек у родственников больных детей встречались с невысокой частотой и без статистически значимых различий среди наблюдаемых групп: у 2 (9,5%) детей первой группы, 3 (10,7%) детей второй и 2 (4,0%) детей третьей группы ($p > 0,05$). Поскольку один из первоочередных факторов развития ДН при СД 1-го типа — неудовлетворительный контроль содержания глюкозы в детском возрасте, проводили оценку компенсации заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления концентрации гликированного гемоглобина более 7,5% и глюкозурии у детей из групп наблюдения

Показатель, абс. (%)	Группы наблюдения		
	Первая, $n=18$	Вторая, $n=24$	Третья, $n=41$
Концентрация гликированного гемоглобина $>7,5\%$	15 (83,3)	15 (62,5)	31 (75,6)
Глюкозурия	2 (11,1)	4 (16,7)	8 (19,5)

У подавляющего большинства детей с СД 1-го типа независимо от длительности заболевания выявлена декомпенсация заболевания (по уровню значений гликированного гемоглобина), причём у 10–20% зарегистрирована глюкозурия, что свидетельствовало в пользу концентрации глюкозы в крови выше значений для почечного порога (более $8,8$ ммоль/л). Средние значения гликированного гемоглобина у детей не имели существенных различий и составили в первой группе $8,61\pm 2,1\%$, во второй группе — $8,91\pm 1,5\%$, в третьей — $8,84\pm 2,5\%$ ($p > 0,05$).

Состояние гломерулярной функции почек изучали по уровню СКФ и трёхкратном исследовании микроальбуминурии (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика гломерулярной функции почек

Показатель, Me [Lq; Uq]	Группы наблюдения		
	Первая, $n=18$	Вторая, $n=24$	Третья, $n=41$
СКФ, мл/мин	108,7 [90,9; 127,8]	113,8 [96,8; 134,2]	106 [94,2; 130,7]
Kruskal-Wallis test: $H(2, N=83) = 0,1686040$; $p=0,9192$			
МАУ, мг/л	18,6 [15,2; 25,9]	23,8 [18,5; 30,8]	32,6 [19,6; 41,8]
Kruskal-Wallis test: $H(2, N=83) = 6,509315$; $p=0,0386$			

Примечание: Me — медиана; Lq — нижний квартиль; Uq — верхний квартиль; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МАУ — микроальбуминурия.

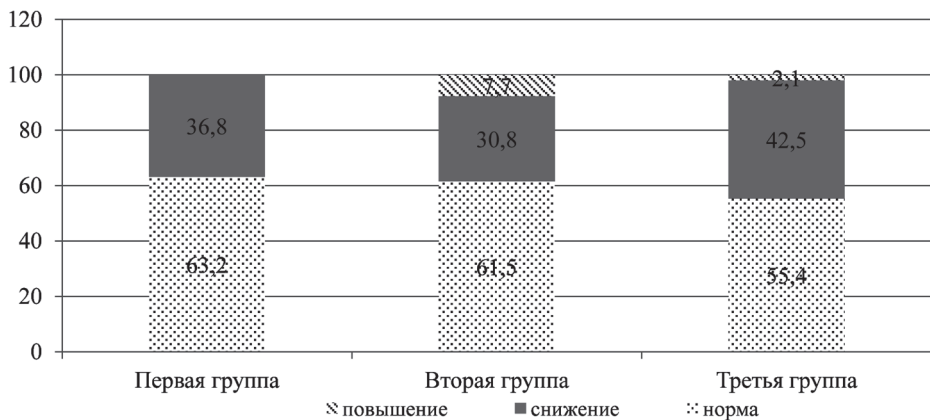


Рис. 1. Частота нормо-, гипо- и гиперфильтрации (%) по показателю скорости клубочковой фильтрации у детей с различной продолжительностью сахарного диабета 1-го типа.

Развитие «клинически манифестной» ДН выявлено у 10% детей с СД 1-го типа с длительностью заболевания более 5 лет. При оценке СКФ установлена частота нормальных, уменьшенных и повышенных её значений у детей групп наблюдения (рис. 1). Отмечена тенденция к снижению частоты нормальных значений СКФ и гиперфильтрации у детей с длительностью СД 1-го типа более 5 лет.

Важно подчеркнуть, что при тенденции к снижению СКФ не всегда выявляется микроальбуминурия и, напротив, дети с микроальбуминурией могут иметь нормальную СКФ, соответствующую возрасту и полу.

Состояние канальцевой функции почек при СД 1-го типа изучали с помощью экскреции цистатина С с мочой (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цистатина С в моче у детей групп наблюдения				
Показатель, Ме [Lq; Uq]	Группы наблюдения			Контроль
	Первая, n=16	Вторая, n=23	Третья, n=38	Четвёртая, n=10
Цистатин С, нг/мл	32,9* [18,6; 60,6]	44,9** [18,9; 55,9]	37,4** [24,7; 55,9]	20,6 [18,6; 27,1]
Kruskal-Wallis test: H (3, N=87) = 8,274339; p=0,0407				

Примечание: *различие на уровне $p < 0,05$ при сравнении с контролем; **различие на уровне $p < 0,01$ при сравнении с контролем; Ме – медиана; Lq – нижний квартиль; Uq – верхний квартиль.

Таким образом, повышение экскреции цистатина С с мочой у детей с СД 1-го типа зарегистрировано при различной длитель-

ности заболевания с наибольшими значениями у детей второй и третьей групп ($p < 0,01$). Значительная вариабельность экскреции цистатина С с мочой отмечена уже у детей с длительностью СД от 1 до 2 лет. Увеличение значений цистатина С в моче более чем в 2 раза по сравнению с контрольными значениями зарегистрировано у пациентов с длительностью СД до 5 лет, что свидетельствует о стабильной дисфункции канальцевого аппарата почек уже после 2-го года наличия СД у ребёнка.

Дальнейший анализ посвящён изучению экскреции цистатина С в зависимости от состояния клубочковой фильтрации (табл. 4).

Таблица 4

Экскреция цистатина С в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

СКФ	Содержание цистатина С в моче, нг/мл, Ме [Lq; Uq]
1 – норма (n=16)	42,4 [26,3; 55,9]
2 – снижена (n=25)	37,3 [18,94; 65,2]
3 – повышена (n=2)	37,3 [18,65; 55,96]

Примечание: Ме – медиана; Lq – нижний квартиль; Uq – верхний квартиль.

У детей со снижением СКФ отмечалась тенденция к повышению экскреции цистатина С с мочой без статистически значимой разницы между группами наблюдения ($p_{1,2}=0,87$, $p_{1,3}=0,56$, $p_{2,3}=0,57$), что свидетельствует о сохранении функций клубочков почек при поражении канальцев.

Последующий анализ уровней цистати-

Таблица 5

Содержание цистатина С в моче у детей с различной длительностью СД и различным уровнем гликированного гемоглобина

Группы	Содержание цистатина С в моче, нг/мл, Ме [Lq; Uq]		р
	>7,5% гликированного гемоглобина	<7,5% гликированного гемоглобина	
Первая	45,6 [17,9; 111,9]	37,3 [18,6; 55,9]	0,9
Вторая	45,6 [37,3; 55,9]	41,1 [18,9; 55,9]	0,6691
Третья	51,3 [17,9; 111,9]	37,3 [21,8; 55,9]	0,5354

Примечание: Ме – медиана; Lq – нижний квартиль; Uq – верхний квартиль.

на С в моче проводили с учётом значений гликированного гемоглобина (табл. 5)

Проведённым внутригрупповым попарным сравнением уровня экскреции цистатина С с мочой у детей с СД 1-го типа и уровня гликированного гемоглобина не установлено статистически значимых различий.

С целью определения диагностической значимости выбранного специфического маркера раннего повреждения почек были рассчитаны чувствительность и специфичность определения содержания цистатина С у детей с различной продолжительностью СД 1-го типа (табл. 6).

Таблица 6

Чувствительность и специфичность определения содержания цистатина С >22 нг/мл в моче как раннего маркера повреждения почек при сахарном диабете (СД) 1-го типа у детей

Длительность СД 1-го типа	Диагностическая ценность	% (95% ДИ)
1-2 года	Чувствительность	63 (35; 83)
	Специфичность	60 (27; 86)
2-5 лет	Чувствительность	70 (46; 85)
	Специфичность	60 (27; 86)
Более 5 лет	Чувствительность	82 (65; 92)
	Специфичность	60 (27; 86)

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, чувствительность метода определения цистатина С в моче достигает 70% после 2-го года течения СД 1-го типа у детей и повышается при продолжительности заболевания более 5 лет (82%). Несмотря на наличие нормоальбинурии и различных значений СКФ, данный метод позволяет утверждать о раннем развитии ДН при СД 1-го типа.

ВЫВОДЫ

1. Для характеристики состояния канальцевой функции почек у детей с сахарным ди-

абетом 1-го типа можно исследовать уровень экскреции цистатина С с мочой как раннего маркера повреждения почечной ткани.

2. Повреждение почек при сахарном диабете происходит уже с первого года заболевания.

3. Канальцевая дисфункция у детей с сахарным диабетом 1-го типа диагностируется при определении цистатина С в моче выше $21,9 \pm 1,4$ нг/мл (чувствительность 70%, специфичность 60%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельков В.В. Цистатин С – точный индикатор скорости клубочковой фильтрации и ранний маркер преэклампсии // Лаборатория. – 2010. – №10. – С. 18–22.
2. Михалева Л.Л., Золотавина М.Л., Хаблюк В.В. Цистатин С – надёжный биохимический индикатор нарушения фильтрационной функции почек у детей // Соврем. пробл. науки и образов. – 2012 – №5. – www.science-education.ru/105-7010 (дата обращения: 20.12.2012).
3. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности // Терап. арх. – 2004. – Т. 76, №4. – С. 83–90.
4. Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А. Сахарный диабет: от ребёнка до взрослого. – Х.: ХНМУ, 2009. – 260. с.
5. Трейнон Д., Мактиер Р., Геддес К.Г., Фокс Д.Г. Как оценить почечную функцию в клинической практике // РМЖ. – 2008. – №20. – http://www.rmj.ru/articles_6121.htm (дата обращения 01.02.2013).
6. Andrej S.K., James H.W. Serum concentration of Cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes // Diabetes Care. – 2012. – Ahead of print. – <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2012/07/27/dc11-2220> (дата обращения 01.02.2013).
7. Jerums G., Premaratne E., Panagiotopoulos S. et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 82, suppl. 1. – P. 30–37.
8. Hall I.E., Koyner J.L., Doshi M.D. et al. Urine cystatin C as a biomarker of proximal tubular function immediately after kidney transplantation // Am. J. Nephrol. – 2011. – Vol. 33, N 5. – P. 407–413.
9. Jeon Y.K., Kim M.R., Huh J.E. et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes // Korean Med. Sci. – 2011. – Vol. 26, N 2. – P. 258–263.