

Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика

С.В. Байко

*1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета,
220016, Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83*

Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics

S.V. Baiko

1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, 220016, Belarus

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, классификация, диагностика, формулы расчета скорости клубочковой фильтрации

Резюме

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает особое место среди хронических неинфекционных болезней, поскольку связана с ухудшением качества жизни, высокой смертностью, а в терминальной стадии с необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и трансплантации почки. Поскольку изначально понятие ХБП разрабатывалось для взрослого населения и, несмотря на наличие четких рекомендаций по определению, классификации, диагностике и лечению, остается много неразрешенных вопросов на всех этапах постановки диагноза ХБП у пациентов детского возраста.

В статье описаны возрастные изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей. Подробно изложены преимущества и недостатки эндогенных и экзогенных маркеров СКФ. Особое внимание уделено современным методам измерения концентрации креатинина и цистатина С крови и их стандартизации. Детально изложены критерии определения и классификация ХБП, особенности ее использования у детей младше 2 лет жизни. Приводится характеристика основных причин ХБП в педиатрической практике.

Представлены валидированные формулы расчета СКФ для пациентов детского возраста с ХБП: «прикроватная» формула Шварца (2009), формула Шварца-Лиона (2012), формулы СКiD на основе креатинина и креатинина-цистатина С, а также скрининговые уравнения расчета СКФ для популяции здоровых детей: простая, возраст-зависимая и рост-зависимая Q формулы, FM (метадаанные Фландрии) формула с учетом возможных возрастных интервалов их применения, преимуществ и ограничений. Описывается последовательность использования расчетных формул для более точного определения СКФ и стадии ХБП у детей.

Также в статье описаны возрастные изменения альбуминурии, градация на стадии патологической альбуминурии, оценка которой вносит свой вклад в прогнозирование прогрессирования и исхода ХБП, служит ориентиром в адекватности проводимой ренопротективной терапии.

Представленные данные направлены на своевременное установление диагноза ХБП у детей, точное градирование по стадиям ХБП и альбуминурии.

*Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко
e-mail: baiko@yandex.ru*

*Corresponding author: Dr Sergey V. Baiko
e-mail: baiko@yandex.ru*

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) occupies a special place among chronic non-infection diseases because it is associated with a deterioration in the quality of life, high mortality and in the terminal stage with the need to use expensive methods of replacement therapy – dialysis and kidney transplantation. The principle of determining CKD was developed for the adult population and, despite the presence of clear recommendations for definition, classification, diagnosis and treatment, there are many unresolved issues for all stages of CKD diagnosis in pediatric patients.

The article describes age-related changes in glomerular filtration rate (GFR) in children. The advantages and disadvantages of endogenous and exogenous markers of GFR are detailed. Particular attention is paid to modern methods of measuring of the creatinine and cystatin C concentrations in blood and their standardization. The criteria for definition and classification of CKD, the features of its use in children under 2 years of age are described in detail. The characteristics of the CKD causes in pediatric practice are given.

Validated formulas for calculating GFR for pediatric patients with CKD are presented: “bedside” Schwartz equation (2009), Schwartz-Lyon equation (2012), creatinine and creatinine-cystatin C based CKiD equations, as well as screening equations for calculating the GFR for a healthy child population: simple, age-dependent and growth-dependent Q equations, FM (Flanders Metadata) equation, taking into account possible age ranges of their use, advantages and limitations. The sequence of using formulas for a more accurate determination of GFR and the stage of CKD in children is given.

The article also describes age-related changes in albuminuria, stages of pathological albuminuria, the assessment of which contributes to predicting the progression and outcome of CKD, serves as a guide to the adequacy of renoprotective therapy.

The presented data are aimed to make CKD diagnosis in children on time and accurate grading of CKD and albuminuria stages.

Key words: chronic kidney disease, children, classification, diagnostics, equations for calculating glomerular filtration rate

Введение

В последние десятилетия XX века очень активно развивались методы заместительной почечной терапии: диализ и трансплантация, и внимание многих исследований было переключено на решение проблемных вопросов диагностики и лечения конечных стадий хронической почечной недостаточности (ХПН). На рубеже XX и XXI веков возникла необходимость перехода от термина ХПН, связанного с гибелью такого числа нефронов, при которой процесс прогрессирования почечной недостаточности становится необратимым, к термину хроническая болезнь почек (ХБП), включающему как стадии ХПН, так и стадии, не всегда связанные с потерей критической массы действующих нефронов, и в ряде случаев имеющие обратимый характер.

История этого вопроса уходит к публикации отчета Базы данных почечных заболеваний США (USRDS) в 2000 году, авторы которого создали математическую модель роста количества инцидентных пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ), ежегодно начинающих диализ или трансплантированных до диализа, и превалянтных пациентов, получающих диализ или живущих с функционирующим трансплантатом на 31 декабря 1998 и 2010 годов [1, 2]. Прогнозируемый рост количества первых составил с 86 825 до 172 667 человек, вторых с 326 217 до 661 330, а расходов на их лечение с 16,74 млрд. долл. США в 1998 году до 39,35 млрд.

долл. США в 2010 году. Это послужило основой для создания рабочей группы экспертов Национального почечного фонда США, которая для терапевтической практики в 2002 году предложила термин ХБП [3], направленный на раннее выявление и мониторинг хронических почечных заболеваний с целью своевременного лечения и предотвращения их дальнейшего прогрессирования.

Результаты внедрения в практику термина ХБП можно оценить по данным отчета USRDS 2012 года, где количество инцидентных пациентов в 2010 году составило 114 083, увеличившись только на 31%, а не на 99% как прогнозировалось, при том, что рост количества превалянтных пациентов был более существенным – на 82% (до 593 086 человек), но также ниже прогнозируемого – 103% [4]. Таким образом, цель внедрения в широкую клиническую практику термина и концепции ХБП была достигнута: прирост количества пациентов на ЗПТ оказался существенно ниже прогнозируемого.

В детской нефрологии понятие ХБП впервые представлено R. Hogg и соавт. в 2003 г. в журнале Pediatrics [5]. Проведение таких масштабных, мультицентровых, рандомизированных исследований по стратификации стадий ХБП, альбинурии, развитию и прогрессированию кардиоваскулярных и других осложнений возможно было только в терапевтической практике, поэтому большинство рекомендаций, разработанных для пациентов взрослого возраста, перенесены на детскую популяцию.

Определение и классификация ХБП

ХБП определяется у детей при наличии хотя бы одного из критериев (табл. 1):

- наличие любых маркеров повреждения почек, характеризующих структурные и/или функциональные нарушения почек с или без снижения

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² и персистирующих более 3 месяцев;

- снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение более 3 месяцев и оказывающее влияние на состояние здоровья вне зависимости от наличия маркеров почечного повреждения.

Таблица 1 | Table 1

Критерии определения ХБП у детей [6, 7 с дополнениями и изменениями]

Criteria for definition of CKD in children [6, 7 with additions and changes]

Критерии	Комментарии
Длительность >3 мес на основании документации или предположения	Продолжительность необходима для того, чтобы отличить хроническое заболевание почек от острого: • в большинстве случаев это можно проследить по медицинской документации; • если отсутствует документация и информация по истории болезни, то часто клиническая оценка состояния ребенка позволяет предположить продолжительность заболевания (задержка роста, костные деформации, выраженность анемии, хорошая переносимость азотемии и др.); • ХБП невозможно установить у детей в возрасте до 3-х месяцев жизни (кроме случаев подтверждения склеротических изменений почечных структур по данным гистологического исследования или при наличии грубых аномалий – агенезия почки, поликистоз почек и др.).
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	СКФ является наилучшим критерием оценки функции почек, как при патологии, так и у здоровых детей: • у детей старше 2-х лет нормальные значения СКФ составляют 90-120 мл/мин/1,73 м², снижение СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² соответствует конечной стадии ХБП и по-прежнему может называться терминальной стадией ХПН (тХПН); • у детей младше 2 лет СКФ в норме менее 90 мл/мин/1,73 м² (табл. 2 и 3), поэтому грация ХБП по стадиям не применима; степень снижения СКФ у этой категории пациентов определяется на основании сигмальных отклонений от средних возрастных значений СКФ [8, 9] и может зависеть от метода определения СКФ (табл. 2 и 3); • снижение СКФ должно быть определено не только на основании повышения сывороточных уровней креатинина или цистатина С, но и путем расчета СКФ (pСКФ) на их основе [10]; • снижение СКФ при необходимости может быть подтверждено измеренной СКФ (суточный клиренс по эндогенному креатинину); • при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и отсутствии маркеров повреждения почек диагноз ХБП не может быть установлен.
Структурные и функциональные маркеры повреждения почек	Альбинурия как маркер почечного повреждения (увеличение клубочковой проницаемости) определяется у детей старше 2-х лет при суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой ≥ 30 мг/сут, что примерно соответствует соотношению альбумина к креатинину в первой утренней порции мочи (Ал/Кр) ≥ 30 мг/г креатинина (≥ 3 мг/ммоль): • нормальное соотношение Ал/Кр разовой мочи у детей и подростков представлены в таблице 4 [11], в возрасте старше 2-х лет считается нормальным данное соотношение < 10 мг/г (< 1 мг/ммоль); • отношение Ал/Кр разовой мочи 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль), ранее называемое как «микроальбинурия», в настоящее время трактуется как «умеренно повышенная альбинурия»; • отношение Ал/Кр разовой мочи > 300 мг/г (> 30 мг/ммоль), ранее называемое как «макроальбинурия», в настоящее время трактуется как «значительно повышенная альбинурия»; • отношение Ал/Кр разовой мочи > 2200 мг/г (> 220 мг/ммоль), может сочетаться с проявлениями и симптомами нефротического синдрома (например, гипоальбуминемией, отеками, гиперхолестеринемией); • пороговые значения умеренно повышенной альбинурии при исследовании с помощью тест-полосок соответствуют результатам исследования «следы» или «+», в зависимости от концентрированности мочи; • повышение отношения Ал/Кр в разовой моче, по возможности, следует подтвердить суточной потерей альбумина с мочой. Протеинурия у детей старше 2-х лет, как маркер почечного повреждения, определяется при суточной экскреции белка (СЭБ) > 96 мг/м²/сут (нефротическая – > 960 мг/м²/сут) или экскреции белка в первой утренней порции мочи по соотношению белок/креатинин (ОБ/Кр) > 20 мг/ммоль или > 200 мг/г (нефротическая – > 2200 мг/г). Протеинурия у детей в возрасте 6-24 месяцев определяется при СЭБ > 4 мг/м²/ч (> 150 мг/м²/сут) и ОБ/Кр > 500 мг/г (> 50 мг/ммоль). Изменения осадка мочи как маркер повреждения почек • гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия и др. Изменения состава крови и мочи вследствие канальцевых дисфункций: • почечный канальцевый ацидоз, нефрогенный несахарный диабет, синдром Фанкони и др. Патологические нарушения, подтвержденные при гистологическом исследовании: • изменения (клубочков, интерстиция, сосудов), оказывающие на «хронизацию» процесса (склеротические изменения клубочков, изменения мембран и др.). Структурные нарушения, выявленные при визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, изотопные методы, ангиография): • поликистоз, гипоплазия почек, стеноз почечных артерий и др. Наличие в анамнезе трансплантации почки: • при нефробиопсии у большинства реципиентов почечного трансплантата обнаруживают гистологические изменения даже при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и отношении Ал/Кр разовой мочи < 30 мг/г (< 3 мг/ммоль).

Таблица 2 | Table 2

Нормальные значения СКФ у детей в возрасте до 2-х лет жизни, определенные по клиренсу инулина [8]

Normal values of GFR in children under 2 years old, determined by inulin clearance [8]

Возраст	Среднее значение СКФ $\pm$ SD (мл/мин/1,73 м ²)
Недоношенные дети	
1-3 дня	14,0 $\pm$ 5,0
1-7 дней	18,7 $\pm$ 5,5
4-8 дней	44,3 $\pm$ 9,3
3-13 дней	47,8 $\pm$ 10,7
8-14 дней	35,4 $\pm$ 13,4
1,5-4 мес	67,4 $\pm$ 16,6
Доношенные дети	
1-3 дня	20,8 $\pm$ 5,0
3-4 дня	39,0 $\pm$ 15,1
4-14 дней	36,8 $\pm$ 7,2
6-14 дней	54,6 $\pm$ 7,6
15-19 дней	46,9 $\pm$ 12,5
1-3 мес	85,3 $\pm$ 35,1
Дети	
4-6 мес	87,4 $\pm$ 22,3
7-12 мес	96,2 $\pm$ 12,2
1-2 года	105,2 $\pm$ 17,3

Необходимо исключать состояния, при которых может отмечаться транзиторное повышение альбумина в моче, такие как инфекция мочевых путей, лихорадка, тяжелая физическая нагрузка за предшествующие 24 часа, повышенное потребление белка с пищей, прием ряда лекарственных средств (например: нестероидных противовоспалительных средств и др.), менструация и гинекологические заболевания и др. [3, 12].

Кроме того, альбуминурия без снижения СКФ может отмечаться не только при ХБП, но и при других заболеваниях. В этом случае исчезновение альбуминурии в течение 3-х месяцев при выздоровлении от тех или иных заболеваний не позволяет расценивать имевшую место альбуминурию как ХБП. Альбуминурия может быть ассоциирована с ожирением и метаболическим синдромом и может исчезнуть при снижении массы тела. Вместе с тем пациенты с персистирующей альбуминурией должны рассматриваться как имеющие ХБП [6, 7]. Альбуминурия в редких случаях может возникать в положении стоя и отсутствовать в положении лежа у пациентов с синдромом ортостатической протеинурии, который определяется при потере общего белка >100 мг/м²/сут и при нормальной его экскреции в положении лежа <4 мг/м²/ч [12]. Это со-

Таблица 3 | Table 3

Клиренс ⁵¹Cr-EDTA у здоровых детей в возрасте до 2 лет [9]
Clearance of ⁵¹Cr-EDTA in healthy children under 2 years old [9]

Возраст (месяцы)	Среднее значение СКФ $\pm$ SD (мл/мин/1,73 м ²)
$\leq 1,2$	52,0 $\pm$ 9,0
1,2-3,6	61,7 $\pm$ 14,3
3,6-7,9	71,7 $\pm$ 13,9
7,9-12	82,6 $\pm$ 17,3
12-18	91,5 $\pm$ 17,8
18-24	94,5 $\pm$ 18,1
>24	104,4 $\pm$ 19,9

стояние не ассоциировано с повышенным риском отдаленных неблагоприятных исходов, но требует тщательного обследования для исключения других причин ХБП. Исключить ортостатический характер протеинурии, как правило, можно при исследовании первой порции утренней мочи, полученной после сна, в положении лежа; потери общего белка >1000 мг/сут вряд ли можно объяснить ортостатической протеинурией [6, 12].

Имеется целый ряд клинических состояний, ассоциированных со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение >3 месяцев при отсутствии маркеров почечного повреждения, к которым относят сердечную недостаточность, цирроз печени, гипотиреоз, белково-энергетическую недостаточность и донорство почки [6, 7].

Если на фоне терапии отмечается повышение ранее сниженной СКФ или исчезновение признаков

Таблица 4 | Table 4

Экскреция альбумина во второй утренней порции мочи у детей (медиана и 97,5 перцентиль) [11]

Albumin excretion in the second morning urine portion in children (median and 97,5 percentile) [11]

Возраст	n	Альбумин, мг/л	Альбумин/креатинин, мг/г
1 день	29	8,0 (62,0)	31 (493)
2 дня	20	19,0 (46,7)	42 (315)
3 дня	15	9,0 (38,1)	32 (282)
4 дня	15	8,0 (43,2)	27 (217)
5 дней	15	3,0 (14,3)	33 (122)
6 дней	15	5,0 (20,3)	35 (173)
7 дней	12	4,5 (26,8)	32 (100)
8-42 дня	48	6,0 (43,3)	33 (469)
43 дня – 6 мес	44	4,0 (34,0)	28 (285)
6 мес – 1 год	25	3,0 (18,6)	14 (114)
2 года	21	5,0 (78,5)	14 (517)
3 года	25	4,0 (103,2)	9 (175)
4 года	17	7,0 (52,6)	11 (126)
5 лет	32	7,5 (26,8)	11 (206)
6-8 лет	82	7,0 (46,8)	8 (98)
9-11 лет	90	7,0 (30,6)	7 (59)
12-14 лет	57	8,0 (46,2)	6 (79)
15-18 лет	95	10,0 (46,2)	7 (141)

Таблица 5 | Table 5

**Характеристика причин ХБП в зависимости от наличия/отсутствия системного заболевания
и локализации патологоанатомических изменений в почках [6, 7]**

Characteristic of CKD causes based on presence/absence of systemic disease and location of kidney pathology findings [6, 7]

	Примеры системного заболевания, поражающего почки	Примеры первичного заболевания почек (отсутствие системного заболевания, поражающего почки)
Гломерулярные поражения	Сахарный диабет, амилоидоз, системные аутоиммунные заболевания, системные инфекции, лекарственные воздействия, новообразования	Диффузный, фокальный или полунунный пролиферативный гломерулонефрит; фокальный и сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений
Тубулоинтерстициальные поражения	Системные инфекции, аутоиммунные заболевания, саркоидоз, лекарственные воздействия, ураты, экзогенные токсины (свинец и др.), новообразования (миелома)	Инфекции мочевых путей, камни, обструкция
Сосудистые поражения	Артериальная гипертензия, ишемия, системный васкулит, тромботическая микроангиопатия, системный склероз	АНЦА-ассоциированный ограниченно-почечный васкулит, фибромускулярная дисплазия
Врожденные и наследственные заболевания	Поликистозная болезнь почек, синдром Альпорта, болезнь Фабри	Дисплазия почек, мультикистоз почек, подоцитопатии, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек.

повреждения почек, то это можно рассматривать как излечение от ХБП, а пациента трактовать как имеющего ХБП в анамнезе [6, 7]. Это может встречаться при излечении артериальной гипертензии, например, вазоренальной и т.д. Вместе с тем, у пациента с нефротическим синдромом и снижением СКФ ее нормализация при достижении ремиссии не означает излечения от ХБП, терминологическая характеристика такой ситуации весьма противоречива.

СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² может, тем не менее, отражать снижение относительно ранее имевшихся более высоких значений, а экскреция альбумина с мочой <30 мг/сут (отношение Ал/Кр в моче <30 мг/г или <3 мг/ммоль) – повышение относительно более низкого уровня. Оба признака могут быть ассоциированы с патологическим процессом даже при отсутствии других маркеров повреждения почек. Хотя такие пациенты не соответствуют критериям ХБП, высокий индекс клинического подозрения может служить основанием для проведения дополнительных диагностических исследований или для тщательного наблюдения с целью выявления начала ХБП [6, 7].

Классификация ХБП после пересмотра инициативной группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) в 2012 г. включает

этиологию почечного заболевания, функцию почек, основанную на СКФ, наличие и степень альбуминурии [6, 7].

В первую очередь необходимо установить причину ХБП, основываясь на наличии или отсутствии системного заболевания и локализации наблюдаемых или предполагаемых патологоанатомических изменений в почках (табл. 5) [6, 7]. ХБП сама по себе не является диагнозом, а установление причины ХБП имеет большое значение для оценки прогноза и выбора терапии. В исключительных случаях диагноз ХБП может быть установлен без детализации ее причины до проведения окончательной диагностики или когда диагноз почечного заболевания не удастся установить, несмотря на тщательно проведенное обследование.

Для установления причины (причин) заболевания почек у всех детей с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (или снижением СКФ более чем на 1 стандартное отклонение от ожидаемого значения для соответствующего возраста и пола) или с признаками поражения почек необходимо тщательное изучение анамнеза, предыдущих показателей функции почек (измеренной или определенной расчетными методами), а также всесторонний анализ клинической ситуации. Последний включает данные о внутритруб-

Таблица 6 | Table 6

Стадии ХБП у детей старше 2-х летнего возраста [6, 7]

Stages of CKD in children over 2 years old [6, 7]

Стадия	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Описание
1	≥ 90	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ
2	89-60	Повреждение почек с начальным снижением СКФ
3a	59-45	Умеренное снижение СКФ
3b	44-30	Существенное снижение СКФ
4	29-15	Выраженное снижение СКФ
5	<15	Терминальная ХПН

Таблица 7 | Table 7

Градация альбуминурии у детей старше 2-х лет
Graduation of albuminuria in children over 2 years old

Категория	Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут	Отношение Ал/Кр первой утренней порции мочи		Описание
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенная

ном развитии, лекарственных воздействиях на плод или на мать, генетических нарушениях, аномалиях развития органов, результаты физикального обследования, лабораторные показатели во внутриутробном и постнатальном периодах (включая анализ амниотической жидкости), результаты визуализирующих исследований в пре- и постнатальном периоде, а также данные патоморфологических исследований, в том числе плода и плаценты.

Во вторую очередь необходимо определить стадию ХБП в зависимости от значения СКФ (табл. 6). 3 стадия ХБП была разделена на стадии 3а и 3б, что связано с существенным увеличением общей и кардиоваскулярной смертности при снижении СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² [13]. В мета-анализе, включавшем 10 исследований с общим числом 266 975 пациентов с факторами риска развития ХБП (артериальной гипертензией, диабетом и кардиоваскулярными заболеваниями), риск общей смертности был выше на 3%, 38% и 311% при СКФ 60, 45 и 30 мл/мин/1,73 м² относительно пациентов с СКФ 95 мл/мин/1,73 м² [14]. Таких масштабных исследований в педиатрической практике никогда не проводилось, и ссылка на публикацию R.J. Hogg и соавт. (2003) [5] по использованию градации ХБП по стадиям относительно рекомендаций K/DOQI 2002 [3], приведенные в KDIGO 2012 [6, 7], являются историческими, а обновление классификации ХБП по стадиям у детей отсутствует. Учитывая результаты недавних крупномасштабных исследований с высокой доказательной базой у взрослых пациентов, целесообразно использовать такое же разделение по стадиям ХБП и у детей старше 2-х лет (табл. 6).

У детей <2 лет в связи с физиологически более низкими значениями СКФ (табл. 2, 3) градация по стадиям ХБП (табл. 6) невозможна. С учетом этих особенностей предлагается следующий подход: при использовании выбранного индивидуально метода измерения СКФ (т.е. клиренса по эндогенному креатинину, определения с помощью радиоизотопных или других экзогенных маркеров или расчетных формул) следует попытаться на основании нормальных значений и стандартных отклонений (SD) для каждого из методов классифицировать каждого отдельного ребенка в возрасте до 2-х лет как имеющего нормальную, умеренно или резко сни-

женную СКФ (табл. 2, 3). Доказательства в пользу этой рекомендации отсутствуют, но признается то, что снижение значения СКФ на величину, превышающую одно стандартное отклонение, вероятно требует дообследования пациента. С целью коррекции доз лекарственных средств предлагается классифицировать детей, у которых СКФ ниже средней на >1, но <2 SD, как имеющих умеренное снижение СКФ; а детей, у которых снижение СКФ превышает 2 стандартных отклонения (для данного метода), как пациентов с резко сниженной СКФ [6, 7].

В-третьих, необходимо оценить наличие альбуминурии (табл. 1 и 7), которая рассматривается как маркер ренальной дисфункции и отражает следующие патофизиологические сдвиги: повышение проницаемости клеточных мембран, изменения транспортных процессов в проксимальных канальцах, повышение гемодинамической нагрузки на клубочки, наличие системной и ренальной эндотелиальной дисфункции, выраженность склерозирования гломерул и фиброзирование интерстиция почек вследствие нарушений процессов транспорта белка в клубочках и канальцах с последующей активацией экспрессии профибротических цитокинов [13, 15]. Важность определения альбуминурии подчеркнута в уже ранее упомянутом мета-анализе M. van der Velde с соавт. (2011), где установлена взаимосвязь общей и кардиоваскулярной смертности пациентов с ХБП с выраженностью альбуминурии и доказано, что риск общей смертности выше на 3%, 38% и 216% при альбуминурии 10, 30 и 300 мг/г относительно пациентов с потерями альбумина с мочой 5 мг/г [14]. После определения стадии ХБП для детей старше 2-х лет проводится градация альбуминурии согласно таблице 7.

В таблице 8 представлена примерная взаимосвязь между категориями альбуминурии, протеинурии и методами их оценки. Исследование экскреции альбумина с мочой следует проводить при уровне протеинурии <0,5 г/сут или <0,5 г/г.

Альбуминурия у детей до 2-х лет жизни существенно выше, чем в старшем возрасте (табл. 4) [14, 16]. У новорожденных и детей раннего возраста более высокие потери с мочой как гломерулярных, так и канальцевых белков связаны с незрелостью проксимальных канальцев, отвечающих за их реабсорбцию.

Таблица 8 | Table 8

Взаимосвязь между категориями альбуминурии и протеинурии [6, 7]
Relationship between categories of albuminuria and proteinuria [6, 7]

Показатель	Категории		
	Нормальная или незначительно повышенная (A1)	Умеренно повышенная (A2)	Значительно повышенная (A3)
СЭА, мг/сут	<30	30-300	>300
СЭБ, мг/сут	<150	150-500	>500
Ал/Кр, мг/г	<30	30-300	>300
мг/ммоль	<3	3-30	>30
ОБ/Кр, мг/г	<150	150-500	>500
мг/ммоль	<15	15-50	>50
Уровень белка при исследовании с помощью тест-полоски	отрицательно или следы	следы или 1+	1+ и выше

Несмотря на громоздкость и риски ошибок при сборе мочи, наиболее точным методом является определение суточной альбуминурии. У детей первых 2-4 лет жизни, учитывая сложность сбора суточной мочи, а также в качестве скринингового метода у старших детей используется отношение альбумина к креатинину разовой мочи. В работе J.R. Brandt с соавт. (2013) продемонстрировано, что у здоровых детей в возрасте $12,9 \pm 3,2$ лет экскреция альбумина в вертикальном положении в 2 раза выше, чем в горизонтальном – $13,9$ (2-323) против $6,8$ (1,7-76) мг/г, ($p=0,02$), а превышение Ал/Кр более 30 мг/г выявлено в 5,4% случаев в каждой из групп [17]. Авторы подтверждают ранее сделанные выводы [18] о том, что наиболее точной является оценка отношения альбумин/креатинин в первой утренней порции мочи. Кроме того, у всех детей с патологической альбуминурией в первом утреннем анализе мочи при повторном исследовании это не подтверждалось, поэтому для установления степени альбуминурии требуется как минимум определение отношения Ал/Кр в 2-х первых утренних порциях мочи, а если возраст ребенка позволяет, то необходимо провести оценку экскреции альбумина в суточной моче [17].

Каждую стадию ХБП следует индексировать в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии (табл. 7 и 8); для случаев заместительной

почечной терапии следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т). Таким образом, в медицинской документации на первом месте следует указывать нозологический диагноз, термин ХБП с указанием стадии по СКФ, индекс альбуминурии/протеинурии и вид ЗПТ.

Примеры формулировки диагноза у пациентов с ХБП:

В возрасте 3 мес – 2-х лет жизни:

- Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь: поликистоз почек и печени. ХБП с умеренным снижением СКФ. Вторичная артериальная гипертензия, 2 ст.
- Врожденная аномалия мочевых путей и почек (ВАМП): гипоплазия левой почки. ХБП с нормальной СКФ.
- ВАМП: дисгенезия проксимальных канальцев. Врожденная ХБП, терминальная стадия.
- Врожденный нефротический синдром финского типа. ХБП с резко сниженной СКФ.

В возрасте старше 2-х лет:

- Киста правой почки. ХБП С1.
- ВАМП: пузырно-мочеточниковый рефлюкс слева 3 ст. ХБП С1А1. Состояние после эндоскопической коррекции (12.02.2018).
- Хронический гломерулонефрит (морфологически: фокально-сегментарный гломерулосклероз), нефротический синдром. ХБП С3аА3.

Таблица 9 | Table 9

Соответствие стадий ХБП кодировке МКБ-10
Concordance of CKD stages with ICD-10 coding

Стадия ХБП	Код МКБ-10	Описание МКБ-10
C1	N18.1	ХБП 1-й стадии, повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м ²)
C2	N18.2	ХБП 2-й стадии, повреждение почек с незначительно сниженной СКФ (60-89 мл/мин/1,73 м ²)
C3	N18.3	ХБП 3-й стадии, повреждение почек с умеренно сниженной СКФ (30-59 мл/мин/1,73 м ²)
C4	N18.4	ХБП 4-й стадии, повреждение почек с выраженным снижением СКФ (15-29 мл/мин/1,73 м ²)
C5	N18.5	ХБП 5-й стадии, терминальная почечная недостаточность (включая случаи ЗПТ (диализ и трансплантацию), СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²)

- Хронический гломерулонефрит (морфологически: IgA-нефропатия), рецидивирующая синфрингеальная гематурия. ХБП С1А1.
- ВАМП: гипопластическая дисплазия обеих почек. ХБП С5Д (программный гемодиализ с 14.02.2010).
- Хронический гломерулонефрит (морфологически: фокально-сегментарный гломерулосклероз). ХБП С5. Аллотрансплантация почки от родственного донора от 15.06.2011. ХБП С3аА3Г.
- СТЕС-ГУС, тяжелой степени В (2012 г.). ХБП С3бА2. Вторичная артериальная гипертензия, 2 ст.

Следует также отметить, что в октябре 2007 года были внесены изменения в МКБ-10, в которой термин «хроническая почечная недостаточность» был заменен на термин «хроническая болезнь почек» (код N18). Коды N18.1-18.5 следует использовать для обозначения стадий ХБП (табл. 9) [19]. Кодом N18.9 обозначается ХБП, при которой невозможно установить этиологическую причину ее развития (неуточненная).

Оценка скорости клубочковой фильтрации у детей

Определение СКФ является лучшим клиническим тестом для оценки количества функционирующих почечных клубочков. Исходя из значений СКФ, врач адекватно может рассчитать дозы электролитов и лекарственных средств, оценить скорость прогрессирования ХБП. Кроме того, важна точность установления стадии ХБП, которая определяет частоту клинических осмотров ребенка, объем диагностических и лечебных мероприятий. Во многих публикациях, включая недавние [15, 20], по-прежнему предлагаются «старые» формулы расчета СКФ, которые на сегодня должны быть исключены из клинической практики. Именно по этой причине на этом разделе будет сконцентрировано особое внимание.

Идеальный маркер для определения клубочковой фильтрации должен отвечать следующим требованиям: свободно и полностью фильтроваться в почечном клубочке, не секретироваться и не реабсорбироваться в канальцах, не связываться с белками плазмы, не метаболизироваться в почках и других органах, быть инертным и не токсичным, выделяться из организма исключительно почками, легко измеряться как в плазме, так и моче, быть недорогим и доступным на фармацевтическом рынке [21]. К *экзогенным* маркерам СКФ относят инулин, радиоизотопные вещества: диэтилентриаминпентауксусную кислоту, меченную технецием-99 (^{99m}Tc -ДТПА), этилендиаминтетрауксусную кислоту, меченную хромом-51 (^{51}Cr -EDTA), йоталамат с меткой йодом-125 (^{125}I -йоталамат), рентгеноконтрастные средства: йогексол и йоталамат, а к *эндогенным*: креатинин и цистатин С (табл. 10). Для исследования СКФ ис-

пользуются клиренсовые методики (*клиренс — это объем плазмы крови, очищающийся от данного вещества за единицу времени*) по моче, когда вещество определяется и в плазме и моче (креатинин, инулин, йоталамат) и по плазме, когда концентрация вещества измеряется только в плазме по причине его выведения почками (йогексол) или его метаболизма в почечных канальцах (цистатин С), а также методики сцинтиграфии радиоактивной активности веществ, экскретируемых почками (^{99m}Tc -ДТПА, ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -йоталамат) (табл. 10). Почечные клиренсы инулина и йоталамата являются наиболее точными в измерении СКФ, почечный и плазменный клиренс ^{51}Cr -EDTA, плазменный клиренс йогексола несколько уступают им [21, 22].

Учитывая ряд факторов, таких как дороговизна (инулин, йоталамат), отсутствие стандартизации метода (инулин, ^{99m}Tc -ДТПА), токсичность (йогексол), необходимость наличия радиоизотопной лаборатории (^{99m}Tc -ДТПА, ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -йоталамат), данные методы не нашли широкого распространения в рутинной клинической практике, а некоторые из них имеют применение только в научных исследованиях (инулин).

В рекомендациях KDIGO (2012) предлагается измерять СКФ с помощью экзогенных маркеров фильтрации в ситуациях, когда более точная оценка СКФ будет влиять на выбор терапии (например, при донорстве органов или дозировании токсических препаратов) [6, 7]. Высокоспециализированные нефрологические центры должны располагать возможностями определения СКФ с помощью экзогенных маркеров.

Наиболее хорошо изученным эндогенным маркером СКФ является сывороточный креатинин, который образуется в мышечной ткани из креатина / креатинфосфата. В связи с этим клиницистам хорошо известно, что уровень креатинина крови зависит не только от СКФ, но и от мышечной массы, которая тесно связана с возрастом и полом ребенка.

Имеется ряд физиологических и патологических состояний, которые влияют на уровень креатинина крови и, естественно, затем на измерение или расчет СКФ. Во-первых, чрезмерная мышечная масса (атлеты) или размеры тела (ожирение) будут ассоциированы с более высокими цифрами креатинина, а выраженное истощение (белково-энергетическая недостаточность, нервная анорексия) или нейромышечные заболевания, протекающие с потерей мышечной массы (миодистрофия, паралич и др.), будут сопровождаться противоположным эффектом [6, 7, 23-26]. Во-вторых, креатинин не только свободно фильтруется в клубочках, но часть его секретирована в почечных канальцах, что приводит к завышению истинной СКФ, и эта переоценка при низких значениях СКФ может быть непредсказуемой и варьировать у одного и того же человека. Канальцевую секрецию креатинина снижают такие

Таблица 10 | Table 10

Преимущества и ограничения методов измерения и маркеров СКФ [6-8, 21]
Advantages and limitations of GFR measurement methods and markers [6-8, 21]

Методы и маркеры	Преимущества	Ограничения
Методы		
Клиренс с мочой		
Катетеризация мочевого пузыря и непрерывная инфузия маркера	• «Золотой стандарт» (инулин)	• Инвазивный
Спонтанное опорожнение мочевого пузыря	• Удобен для пациента; • Менее инвазивный (инулин)	• Возможно неполное опорожнение мочевого пузыря; • Низкая скорость мочеотделения при сниженной СКФ.
Болюсное введение маркера	• Более короткое исследование (йоталамат)	• Быстрое снижение уровня в крови при высокой СКФ; • Более длительный период достижения равновесия при увеличении объема внеклеточной жидкости.
Сбор суточной мочи	(креатинин)	• Может быть неудобен; • Возможны ошибки.
Клиренс плазмы		
	• Не требует сбора мочи; • Возможно увеличение токсичности (йогексол)	• Завышение СКФ при увеличении объема внеклеточной жидкости; • Неточности при оценке только одной пробы, особенно при низкой СКФ; • Необходимость забора проб крови в течение более длительного периода времени при низкой СКФ.
Радионуклидная визуализация		
	• Не требует сбора мочи и повторных заборов проб крови; • Относительно короткая продолжительность исследования (99mTc-DTPA, ⁵¹ Cr-EDTA, ¹²⁵ I-йоталамат)	• Менее токсичен.
Маркеры		
Инулин ММ*: 5200 Да, ПП*: 70 мин, % СБ***: 0, ПР****: экстрацеллюлярная вода.	• «Золотой стандарт»; • Нет побочных эффектов.	• Дорогой, ограничено присутствие на ряде рынков; • Сложно разводить и поддерживать в жидком состоянии; • Нет стандартизированного метода измерения инулина в плазме и моче.
Креатинин ММ: 113 Да, ПП: 200 мин, % СБ: 0, ПР: экстра- и интрацеллюлярная вода.	• Эндогенный маркер; • Определение доступно во всех клинических лабораториях.	• Существует меж- и интраиндивидуальная вариация секреции.
Йоталамат ММ: 636 Да, ПП: 120 мин, % СБ: <5, ПР: экстрацеллюлярная вода.	• Недорогой; • Длительный период полужизни.	• Возможна канальцевая секреция; • Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ при использовании в качестве радиоактивной метки ¹²⁵ I; • Использование нерадиоактивного йоталамата требует существенных затрат на исследование; • Нельзя применять у больных с непереносимостью йода.
Йогексол ММ: 821 Да, ПП: 90 мин, % СБ: <2, ПР: экстрацеллюлярная вода.	• Не радиоактивен; • Недорогой; • Чувствительный анализ позволяет использовать низкие дозы; • Стандартизован.	• Возможна канальцевая реабсорбция и связывание с белками; • Использование низких доз требует существенных затрат на исследование; • Нельзя применять при непереносимости йода; • При использовании высоких доз возможно нефротоксическое действие и риск аллергических реакций.
⁵¹ Cr-EDTA ММ: 292 Да, ПП: 120 мин, % СБ: 0, ПР: экстрацеллюлярная вода.	• Недорогой; • Высокая точность измерения; • Доступен в Европе; • Длительный период полужизни / низкие дозы.	• Возможна канальцевая реабсорбция; • Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ; • Измерение в отделении радиоизотопной медицины; • Не одобрен FDA (не доступен в США).
^{99m} Tc-DTPA ММ: 393 Да, ПП: 110 мин, % СБ: 5, ПР: экстрацеллюлярная вода.	• Широко применяется в США; • Высокая точность измерения; • Простой и недорогой; • Низкие дозы радиации.	• Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ; • Измерение в отделении радиоизотопной медицины; • Не стандартизован; • Распадается и связывается с белками.

Примечание: * ММ – молекулярная масса, ** ПП – период полужизни, *** СБ – связывание с белками плазмы, **** ПР – пространство распределения.

препараты, как триметоприм, циметидин, фенофибрат, приводя к его ложному повышению в крови при неизменной СКФ [6, 7, 23-26]. В-третьих, на уровень сывороточного креатинина может влиять употребление в пищу термически обработанного мяса и рыбы, лекарственных средств (дексаметазона, азасетрона и др.), которые в качестве одного из компонентов буфера содержат креатинин [6, 7, 24, 26]. В-четвертых, у пациентов на преддиализных стадиях ХБП кишечная креатининаза способствует внепочечной экскреции креатинина [27], ингибирование которой на фоне лечения антибиотиками может приводить к повышению креатинина крови [6, 7, 25, 28]. В-пятых, поскольку креатин (предшественник креатинина) синтезируется в печени и почках, то заболевания печени, сепсис и др. могут оказывать влияние на его образование [24, 25, 29, 30].

Основная проблема оценки функции почек в период новорожденности обусловлена тем, что вследствие небольшой молекулярной массы (113 Да) креатинин легко проникает через плацентарный барьер, что подтверждается сильной корреляционной связью между его сывороточными уровнями у матери и ребенка при рождении, отражая в большей мере функцию почек матери [23, 25, 31, 32]. По этой причине креатинин считается ненадежным маркером в диагностике острого почечного повреждения при перинатальной асфиксии новорожденных [33]. Концентрация креатинина в крови нарастает в первые дни жизни, достигая пика на 5-7 сутки с последующим постепенным снижением [23, 31, 34]. Более высокие его концентрации в крови и более длительный период времени снижения до нормальных значений отмечается у недоношенных детей, что обусловлено повышенной реабсорбцией креатинина в незрелых почечных канальцах [23, 31, 35, 36]. Вышеуказанные особенности циркуляции креатинина в сыворотке крови затрудняют измерение СКФ по креатинину у детей младше одного месяца жизни [23, 31].

Тема методик измерения креатинина редко поднимается в клинической практике, но она требует постоянного контроля, поскольку с усовершенствованием этих методик уходят в историю ряд известных формул расчета СКФ (формула Шварца, 1976 и Кунахана-Баррата, 1976), а часть из них модифицируется.

Креатинин сыворотки может быть измерен с использованием реакции Яффе или ферментативного (энзиматического) метода [24, 37, 38]. Оба колориметрические методы. Химическая реакция Яффе основана на взаимодействии пикриновой кислоты в щелочной среде с креатинином с образованием оранжево-красной окраски, которую измеряют фотометрически при длине волны 500-560 нм. Однако это не полностью специфичная реакция для креатинина, поскольку пикрат может взаимодействовать с другими веществами (кетоны, кетокислоты, мочева кислота, билирубин, некоторые лекарственные

средства и др.), образуя так называемые псевдохромогены, которые по своей светооптической плотности попадают в спектр креатинина, приводя к завышению или занижению его истинных значений. Вклад этих псевдохромогенов в ряде случаев может достигать 15-25% [24, 39-41]. С течением времени этот метод претерпел много модернизаций (кинетический метод с и без депротенизации, компенсаторный метод Яффе и др.), но, несмотря на это, так и не удалось полностью исключить влияние псевдохромогенов на результаты измерения креатинина.

Ферментативные методы основаны на различных и последовательных реакциях разрушения креатинина до креатина или более мелких субстанций. Эти методики также не лишены влияния других веществ (аскорбиновой кислоты, билирубина, гемоглобина, креатина и др.) на результаты измерения креатинина [41-43]. Аналитическая чувствительность и специфичность выше у ферментативных методов в сравнении с реакцией Яффе. Аналитическая точность также несколько выше у энзиматических методов [24, 38].

Дети первой недели жизни имеют физиологически высокие уровни билирубина в сыворотке крови вследствие гемолиза эритроцитов, недостаточной конъюгирующей способности печени и увеличенной энтерогепатической циркуляции [44]. В щелочной среде реакции Яффе билирубин окисляется до биливердина, который приводит к повышению поглощения света с длиной волны 520 нм, используемой для измерения креатинина, что в итоге приводит к занижению и недооценке уровней последнего при высоких концентрациях билирубина [24, 45]. Ошибка измерения низких концентраций креатинина, что характерно для детей младшего возраста, особенно недоношенных и маловесных, меньше при энзиматических методах исследования [24, 25, 46, 47].

До стандартизации методов измерения креатинина использовались различные калибраторы в зависимости от метода измерения и производителя, и, как следствие, отмечалось несовпадение значений креатинина одного образца крови в различных лабораториях. Это затрудняло проведение эпидемиологических исследований ХБП, поскольку основным компонентом расчетных формул СКФ является креатинин.

В 2006 г. лабораторная рабочая группа Национальной образовательной программы по болезням почек (National Kidney Disease Education Program, NKDEP, США) разработала план всемирной стандартизации и повышения точности определения концентрации креатинина. Основная идея заключалась в том, что все лаборатории используют калибратор с точно установленной концентрацией креатинина, определенной методом тандемной масс-спектрометрии в сочетании с жидкостной или газовой хроматографией. После калибровки био-

химического анализатора аппарат выстраивает калибровочную кривую, вводя поправочные коэффициенты, что предполагает получение одинаковых значений креатинина вне зависимости от метода измерения (энзиматического или Яффе) и фирмы производителя аппарата. Таким образом, для всех производителей анализаторов рекомендовано использовать стандартизацию измерения креатинина к эталонному методу его определения – тандемной масс-спектрометрии с изотопным разбавлением (isotope dilution mass spectrometry, IDMS), а калибраторы с контрольными пробами, содержащими стандартный эталонный материал (SRM) креатинина со значениями 66,5 мкмоль/л и 346,2 мкмоль/л, должны иметь соответствующий присвоенный сертификационный код NIST (для креатинина NIST SRM 967) [23, 24]. Для исключения неточностей при оценке СКФ, согласно рекомендациям KDIGO (2012), креатинин крови и мочи должен измеряться с использованием методов в обязательном порядке стандартизированных по IDMS [6, 7].

С целью уменьшения аналитического компонента вариации креатинина рекомендуется использовать ферментный метод анализа (для уменьшения случайной ошибки) и стандартизацию по IDMS (для уменьшения системной ошибки). Несмотря на высокую точность измерения креатинина энзиматическими методами, стандартизованными по IDMS, более широкое распространение в клинической практике получили методы на основе реакции Яффе (также со стандартизацией по IDMS) из-за дешевизны исследования [23, 24, 48, 49].

Необходимо отметить, что измерение концентрации креатинина в липемической или гемолизированной сыворотке сопряжено с высокой частой ошибок, как при ферментативном анализе, так и реакции Яффе. По этой причине эти методики в данных случаях не рекомендуется применять, а необходимо использовать методы жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией [43].

Другим перспективным маркером почечной фильтрации является цистатин С. Преимущества этого белка перед креатинином состоят в том, что его плазменная концентрация не зависит от мышечной массы, пола, веса и возраста пациента [8, 21, 25, 50, 51].

Цистатин С представляет собой низкомолекулярный белок с массой 13 400 Да, который во внеклеточной жидкости прочно и обратимо связывается с цистеиновыми протеазами, тем самым нейтрализуя их протеолитическую активность [25]. Вырабатывается почти всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью и обнаруживается во всех жидкостях организма [52]. Из-за его небольшого размера и положительного заряда, отсутствия связывания с белками плазмы он легко проникает через клубочковую мембрану с коэффициентом просеивания 0,84 [25]. О. Tenstad с соавт. установили, что скорость почеч-

ной экскреции радиоактивно меченного цистатина С у крыс составила 94% от $^{51}\text{Cr-EDTA}$ [53]. После фильтрации в почечных клубочках цистатин С почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах с последующим катаболизмом в клетках эпителия [25, 53], поэтому концентрация его в моче у здоровых людей очень низкая, а почечные клиренсы измерения СКФ неинформативны [54].

В отличие от других членов семейства цистатинов, цистатин С не определяется внутриклеточно, поэтому его объем распределения ограничен только внеклеточным пространством. По этой причине отмечается более высокая чувствительность к изменениям СКФ в сравнении с креатинином, который распределяется как внутри-, так и внеклеточно [55].

Межиндивидуальные вариации уровня цистатина С значительно меньше (25%), чем креатинина (93%). Верхний предел концентрации цистатина С в популяции редко составляет более 3-4 SD от среднего значения здорового человека (по сравнению с 13 SD для креатинина). Эти результаты показывают, что цистатин С потенциально лучше в качестве маркера СКФ, чем креатинин [8, 56].

Ряд лекарственных средств и состояний оказывают влияние на концентрацию цистатина С в крови. Глюкокортикоиды дозозависимо увеличивают его плазменный уровень путем индукции промотора гена цистатина С [57], а гипотиреоз обуславливает обратный эффект [58]. Эпидемиологические исследования выявили взаимосвязи уровней цистатина С с ожирением и курением у взрослых [59]. Также обнаружены положительные корреляционные связи концентрации цистатина С с уровнем С-реактивного белка у пациентов после хирургических вмешательств [60] и на фоне лихорадочных состояний [25, 61].

К основным методам измерения концентрации цистатина С в сыворотке крови относят турбидиметрию (ТАМ), нефелометрию (НФМ) и иммунофлюоресцентный анализ (ИФЛА) [25]. В ряде исследований продемонстрировано, что более точными методами являются НФМ и ИФЛА [62-64]. До 2010 года отсутствовала стандартизация методов измерения цистатина С. Эта проблема была решена с появлением IFCC (International Federation of Clinic Chemistry)-стандартизированного калибратора ERMDA471, который используется для всех производителей реагентов цистатина С [65]. На результат измерения цистатина С крови не влияют концентрации билирубина, липидов и гемоглобина [66]. KDIGO (2012) рекомендует использовать стандартизированные методы измерения цистатина С для расчета СКФ [6, 7].

Несмотря на то, что цистатин С не проникает через плацентарный барьер [67], наибольшие его сывороточные концентрации выявляются в период новорожденности, которые затем постепенно снижаются в течение первого года жизни, отражая дина-

мику изменения СКФ. После 1 года жизни уровень цистатина С стабилизируется и не отличается от такового у взрослых [25, 68].

На сегодня наиболее распространенными методами определения СКФ являются измерение клиренса по эндогенному креатинину (иСКФ) и расчет СКФ (рСКФ) с использованием различных формул на основе креатинина, цистатина С и антропометрических данных.

При измерении 24-часового клиренса по эндогенному креатинину: ребенок в 7.00 утра опорожняет мочевой пузырь в унитаз и с этого периода времени начинается сбор мочи в один контейнер на протяжении суток, в 7.00 следующего дня опорожняется мочевой пузырь последний раз в контейнер. Производится измерение объема мочи за сутки и берется ее проба для определения креатинина. Забор крови для измерения концентрации креатинина может проводиться в течение периода сбора мочи (чаще в день окончания сбора). Расчет клиренса по эндогенному креатинину производится на основании формулы 1. Поскольку большинство лабораторий постсоветского пространства предпочитает измерение креатинина в мкмоль/л, а не в мг/дл, то все последующие формулы (если возможно) будут адаптированы к данной единице измерения.

$$\text{иСКФ} = \frac{V}{1440} \times \frac{Cr_u}{Cr_p} \times \frac{1,73}{S} \quad (1)$$

где, иСКФ – клиренс по эндогенному креатинину, мл/мин/1,73 м², Cr_u – концентрация креатинина в моче, мкмоль/л, Cr_p – концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л, V – объем мочи за сутки, мл, S – площадь поверхности тела, м², 1440 – количество минут в сутках, 1,73 – стандартная поверхность тела взрослого человека, м².

Во всех случаях иСКФ должна быть соотнесена к площади поверхности тела ребенка (ППТ). Наиболее широко используемой формулой для расчета ППТ является формула Дюбуа (Du Bois, формула 2), предложенная еще в 1916 году [21, 69].

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times Wt^{0,425} \times Ht^{0,725} \quad (2)$$

где, ППТ – площадь поверхности тела, м², Wt – масса тела, кг, Ht – рост, см.

Определения ППТ с использованием формулы Дюбуа дает ряд погрешностей у детей с массой тела <10 кг [70], поэтому в этих случаях рекомендуется пользоваться формулами Мостеллера (Mosteller, формула 3) [71] или Хэйкока (Haycock, формула 4) [72]

$$\text{ППТ} = (Wt^{0,5} \times Ht^{0,5}) / 60 = \sqrt{Wt \times Ht / 3600} \quad (3)$$

$$\text{ППТ} = 0,02465 \times Wt^{0,5378} \times Ht^{0,3964} \quad (4)$$

где, ППТ – площадь поверхности тела, м², Wt – масса тела, кг, Ht – рост, см.

На сегодня существует множество онлайн интернет-калькуляторов, которые позволяют очень быстро

рассчитать ППТ у детей по представленным выше формулам [73, 74].

24-часовая экскреция креатинина с мочой составляет около 20 мг (176,8 мкмоль) на килограмм массы тела у детей старше 3 лет (несколько выше у мальчиков пубертатного возраста) и значительно меньше при неполном сборе суточной мочи [8]. Суточные вариации экскреции креатинина с мочой составляют 10-15% [8, 75].

Во многом из-за неточности и аккуратности в сборе суточной мочи, секретиции части креатинина плазмы помимо фильтрации (особенно на преддиализных стадиях ХБП) и зависимости его уровней в крови от многих внешних и внутренних факторов привели к снижению приоритетности измерения клиренса по эндогенному креатинину в оценке СКФ.

KDOQI (2012) рекомендует для первичной оценки почечной функции использовать показатели креатинина в сыворотке крови и расчетную СКФ и предлагает включать дополнительные исследования (например, определение цистатина С или измерение клиренса) в качестве подтверждающих тестов при определенных обстоятельствах, когда расчет СКФ по уровню креатинина в сыворотке крови дает менее точный результат [6, 7].

Одним из первых, кто предложил расчетную формулу СКФ для детей, был Г. Шварц (G. Schwartz) в 1976 году (формула 5) [76], чуть позже в этом же году Р. Кунахан (R. Counahan) и Т. Баррат (T. Barratt) представили свой вариант формулы (формула 6) [77]:

$$\text{рСКФ} = k \times Ht \times 88,4 / Cr_p \quad (5)$$

где, k – возрастной коэффициент пересчета (для доношенных новорожденных – 0,45, для недоношенных – 0,35, для детей в возрасте 2-12 лет и девочек старше 12 лет – 0,55, для мальчиков старше 12 лет – 0,7), Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л.

$$\text{рСКФ} = 38 \times Ht / Cr_p \quad (6)$$

где, Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л.

Формула Шварца (1976) и Кунахана-Баррата (1976) рассчитывались на основе креатинина, измеренного нестандартизированным методом Яффе, что приводило к завышению значений рСКФ по сравнению с СКФ, измеренной с использованием йогексола [78]. Использование в оригинальной формуле Шварца (1976) креатинина, измеренного с помощью методик, стандартизированных по IDMS, приводит к завышению истинной СКФ на 20-40% [79]. На сегодня эти формулы должны быть исключены из клинической практики.

Широкое внедрение в лабораторной диагностике стандартизированных методов определения креатинина крови послужило толчком к модернизации уже имевшихся формул и появлению новых урав-

нений. В 2009 году G. Schwartz и др. [10, 80] на основании результатов, полученных в исследовании CKiD (Chronic Kidney Disease in Children – Хроническая болезнь почек у детей), включавших измерение СКФ с помощью йогексола у 349 пациентов в возрасте 1-17 лет с ХБП (нСКФ 41,3 (32,0; 51,7) мл/мин/1,73 м²), предложили «прикроватную» («bedside») формулу Шварца (2009) на основании значений креатинина крови, измеренных энзиматическим методом и стандартизированным по IDMS (формула 7) и CKiD формулу, включавшую также значения цистатина С (измеренного с помощью турбидиметрического метода) и азота мочевины (формула 8).

$$\text{pСКФ} = 36,5 \times \text{Ht} / \text{Cr}_p \quad (7)$$

где, Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л.

$$\text{pСКФ} = 39,1 \times [\text{Ht}/\text{Cr}_p]^{0,516} \times [1,8/\text{Cys C}]^{0,294} \times [30/\text{BUN}]^{0,169} \times [1,099]^* \times [\text{Ht}/1,4]^{0,188} \quad (8)$$

где, Ht – рост, м, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл, Cys C – цистатин С, мг/л, BUN – азот мочевины, мг/дл, * – используется только для мальчиков.

В последующем CKiD формула была модернизирована с учетом того, что использовался более чувствительный нефелометрический метод измерения цистатина С (формула 9), хотя при этом методика не была стандартизирована по IFCC [64, 65]. Обе CKiD формулы валидированы только для измерения pСКФ в диапазоне 15-75 мл/мин/1,73 м².

$$\text{pСКФ} = 39,8 \times [\text{Ht}/\text{Cr}_p]^{0,456} \times [1,8/\text{Cys C}]^{0,418} \times [30/\text{BUN}]^{0,079} \times [1,076]^* \times [\text{Ht}/1,4]^{0,179} \quad (9)$$

где, Ht – рост, м, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл, Cys C – цистатин С, мг/л, BUN – азот мочевины, мг/дл, * – используется только для мальчиков

В 2012 г. «прикроватная» формула Шварца была дополнительно модифицирована. V. De Souza и соавт. подвергли сомнению возможность наличия унифицированного коэффициента (0,413 для креатинина в мг/дл и 36,5 для мкмоль/л). В ходе проведенного исследования, включавшего 360 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, была выделена группа (девочки всех возрастов и мальчики <13 лет), у которых значения СКФ рассчитывались более точно при использовании коэффициента 0,368 (32,5 для мкмоль/л), тогда как коэффициент 0,413 был сохранен для мальчиков ≥13 лет. Формула Шварца (2009) в модификации V. De Souza и соавт. (2012) получила название Шварца-Лиона (Schwartz–Lyon, формула 10) [23, 81, 82].

$$\text{pСКФ} = k \times \text{Ht} / \text{Cr}_p \quad (10)$$

где, k – возрастной коэффициент пересчета (для девочек всех возрастов и мальчиков <13 лет – 32,5; для

мальчиков ≥13 лет – 36,5), Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л.

Принимая во внимание наличие ошибок при расчете СКФ, согласно рекомендациям KDOQI (2002) предполагается, что для использования в клинической практике достаточно, чтобы pСКФ находилось в пределах 30% от нСКФ. Уравнение расчета СКФ считается точным, если у 90% людей в проверочной популяции pСКФ находится в пределах 30% измеренной СКФ (P₃₀>90%) [3]. Уравнения для оценки СКФ имеют меньшую погрешность при высокой СКФ и большую в популяциях пациентов с ХБП [83].

Учитывая ограничения, связанные с креатинином, также были разработаны уравнения для оценки СКФ на основе цистатина С [64]. В группах высокого риска с уменьшенной мышечной массой, таких как пациенты с онкологическими заболеваниями, реципиенты гемопоэтических стволовых клеток, дети с повреждением спинного мозга, *spina bifida* и мышечной дистрофией формулы на основе цистатина С более точно оценивают измеренную СКФ, чем уравнения на основе креатинина [84-89].

Для облегчения оценки pСКФ в клинических условиях на одном из этапов CKiD исследования G. Schwartz и соавт. разработали однофакторное уравнение расчета СКФ на основе цистатина С (формула 11). Эта формула имеет высокую точность и обеспечивает P₃₀=82,6% и P₁₀=37,6% истинной СКФ, измеренной по йогексолу [64]. Более высокая точность только у многофакторного уравнения (формула 9), также включающего цистатин С, где у 91% и 45% пациентов pСКФ находится в пределах 30% и 10% измеренной СКФ с помощью йогексола [64].

$$\text{pСКФ} = 70,69 \times \text{Cys C}^{-0,931} \quad (11)$$

где, Cys C – цистатин С, мг/л.

В большинстве национальных руководств рекомендуется оценивать pСКФ с помощью «прикроватной» формулы Шварца (формула 7), но с учетом имеющихся обновлений предпочтительна формула Шварца-Лиона (формула 10). Эти уравнения могут использоваться только при измерении креатинина крови стандартизованными методами по IDMS. Для тех, кому требуется более точная оценка СКФ или у которых использование уравнений на основе креатинина может быть неточным, необходимо подтверждение pСКФ с использованием однофакторной формулы на основе цистатина С (формула 11). Если полученные значения pСКФ по двум формулам не различаются более чем на 10-15%, то использование многофакторной CKiD формулы (формулы 8 и 9) дает расчетную СКФ, которая приближается к измеренной. Если значения pСКФ, полученные при использовании однофакторных формул на основе креатинина и цистатина С, существенно различаются, то необходимо прибегнуть к измерению

СКФ с помощью эндогенных или экзогенных маркеров фильтрации [84, 90].

«Прикроватная» формула Шварца и формула Шварца-Лиона валидированы в педиатрической популяции с ХБП С2-4, а эффективность этих уравнений у здоровых детей неизвестна. В 2012 г. бельгийский ученый Н. Pottel предложил свой вариант формулы расчета СКФ. Основная идея заключалась в том, что вычисленное средне-популяционное значение СКФ для здоровых детей старше 2 лет – 107,3 мл/мин/1,73 м² не зависело от возраста и соответствовало среднему значению креатинина крови, а поскольку уровень последнего зависит от возраста, то предложено было нормализовать его значение. С этой целью концентрация креатинина каждого исследуемого была нормализована к медиане креатинина соответствующего возраста. Предполагая обратную связь между СКФ и нормализованным креатинином, было разработано «простое» Q уравнение (формула 12) [21, 23, 91].

$$\text{pСКФ} = 107,3 / (\text{Cr}_p / 88,4 \times Q) \quad (12)$$

где, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, $Q = 0,0270 \times \text{возраст (лет)} + 0,2329$, $Q = 0,0035 \times \text{Ht}$ (для детей 2,5-13 лет), Ht – рост, см, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л.

Л. Hoste с соавт. распространили использование «простого» Q уравнения Pottel на подростков

(15-18 лет) и молодых взрослых (19-25 лет), где Q могла быть как возраст-зависимой ($Q_{\text{возраст}}$), так и рост-зависимой ($Q_{\text{рост}}$) константой (формула 13) [92]. У детей в возрасте до 14 лет обе формулы дают схожие результаты pСКФ, а в более старшем возрасте выявлено преимущество рост-зависимого уравнения в расчете СКФ для всех возрастов и уровней почечной фильтрации, кроме того это уравнение лучше работало в группах пациентов с недостаточной и лишней массой тела [84, 92].

$$\text{pСКФ} = 107,3 / (\text{Cr}_p / 88,4 \times Q) \quad (13)$$

где, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л,

$$Q_{\text{возраст}} = 0,21 + 0,057 \times \text{Age} - 0,0075 \times \text{Age}^2 - 0,00064 \times \text{Age}^3 - 0,000016 \times \text{Age}^4 \text{ (мальчики)},$$

$$Q_{\text{возраст}} = 0,23 + 0,034 \times \text{Age} - 0,0018 \times \text{Age}^2 - 0,00017 \times \text{Age}^3 - 0,0000051 \times \text{Age}^4 \text{ (девочки)},$$

$$Q_{\text{рост}} = 3,94 - 13,4 \times \text{Ht} + 17,6 \times \text{Ht}^2 - 9,84 \times \text{Ht}^3 + 2,04 \times \text{Ht}^4, \text{ Age – возраст, лет, Ht – рост, м.}$$

Необходимо отметить, что в исследовании, на основании результатов которых были предложены приведенные выше формулы расчета СКФ, не включали детей в возрасте от 1 мес до 2 лет. В данной возрастной группе возможно использование формулы Flanders Metadata (формула 14) и «простой» Q формулы Pottel (формула 15) [81, 91, 93]. Эти формулы разработаны, но не валидированы для этой воз-

Таблица 11 | Table 11

Формулы расчета СКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей
Equations for calculating GFR (ml/min/1,73 m²) in children

№ формулы	Название формулы	Уравнение	Единицы измерения
для пациентов с ХБП			
7	«прикроватная» формула Шварца (2009)	$\text{pСКФ} = 36,5 \times \text{Ht} / \text{Cr}_p$	Ht – рост, см; Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л
10	Формула Шварца-Лиона (2012)	$\text{pСКФ} = k \times \text{Ht} / \text{Cr}_p$ $k = 32,5$, для девочек всех возрастов и мальчиков <13 лет; $k = 36,5$, для мальчиков ≥13 лет	
11	CKiD простая формула	$\text{pСКФ} = 70,69 \times \text{Cys C}^{-0,931}$	Cys C – цистатин С, мг/л, Ht – рост, м,
8	CKiD формула (1)*	$\text{pСКФ} = 39,1 \times [\text{Ht} / \text{Cr}_p]^{0,516} \times [1,8 / \text{Cys C}]^{0,294} \times [30 / \text{BUN}]^{0,169} \times [1,099]^{**} \times [\text{Ht} / 1,4]^{0,188}$	Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл, BUN – азот мочевины, мг/дл
9	CKiD формула (2)***	$\text{pСКФ} = 39,8 \times [\text{Ht} / \text{Cr}_p]^{0,456} \times [1,8 / \text{Cys C}]^{0,418} \times [30 / \text{BUN}]^{0,079} \times [1,076]^{**} \times [\text{Ht} / 1,4]^{0,179}$	
для популяции здоровых детей			
12	$Q_{\text{простая}}$ формула (рост-независимая)	$\text{pСКФ} = 107,3 / (\text{Cr}_p / 88,4 \times Q)$, $Q = 0,0270 \times \text{возраст (лет)} + 0,2329$	Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, Age – возраст, лет,
13	$Q_{\text{возраст}}$ формула (возраст-зависимая)	$\text{pСКФ} = 107,3 / (\text{Cr}_p / 88,4 \times Q)$, $Q = 0,21 + 0,057 \times \text{Age} - 0,0075 \times \text{Age}^2 - 0,00064 \times \text{Age}^3 - 0,000016 \times \text{Age}^4$ (мальчики), $Q = 0,23 + 0,034 \times \text{Age} - 0,0018 \times \text{Age}^2 - 0,00017 \times \text{Age}^3 - 0,0000051 \times \text{Age}^4$ (девочки)	Ht – рост, см (в $Q_{\text{рост}}$ формуле, м), 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л
	$Q_{\text{рост}}$ формула (рост-зависимая)	$Q = 3,94 - 13,4 \times \text{Ht} + 17,6 \times \text{Ht}^2 - 9,84 \times \text{Ht}^3 + 2,04 \times \text{Ht}^4$	
14	FM формула (Flanders Metadata)	$\text{pСКФ} = k \times \text{Ht} \times 88,4 / \text{Cr}_p$ $k = 0,0414 \times \ln \text{Age} + 0,3018$	

Примечание: * – если цистатин С измеряется методом турбидиметрии, ** – используется только у мальчиков, *** – если цистатин С измеряется методом нефелометрии.

растной группы, поэтому следует с осторожностью относиться к их применению [94].

$$pCKF = k \times Ht \times 88,4 / Cr_p \quad (14)$$

где, $k = 0,0414 \times \ln(\text{возраст, лет}) + 0,3018$, Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л.

$$pCKF = 107,3 / (Cr_p / 88,4 \times Q) \quad (15)$$

где, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, $Q = 0,0270 \times \text{возраст (лет)} + 0,2329$, Ht – рост, см, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л.

Для удобства использования все вышепредставленные формулы сведены в единую таблицу 11.

Формулы расчета СКФ, полученные на популяции здоровых детей, не валидированы у пациентов с ХБП, поэтому могут рассматриваться только для скрининга СКФ.

Заключение

Хроническая болезнь почек занимает особое место среди хронических неинфекционных болезней в связи со значительным ухудшением качества жизни пациентов, высокой смертностью, а в терминальной стадии – с необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и трансплантации почки. Основной задачей педиатров-нефрологов является своевременная диагностика ХБП, установление стадии патологического процесса, определение факторов развития и прогрессирования. На начальном этапе необходимо оценить наличие маркеров почечного повреждения, а в дальнейшем определить стадию ХБП по СКФ и степень альбуминурии/протеинурии.

Лабораторное измерение концентрации основных эндогенных маркеров СКФ должно быть стандартизировано: для креатинина по IDMS, для цистатина С по IFCC. Если определение креатинина крови осуществляется стандартизированным методом Яффе, необходимо помнить о псевдохромогенах (глюкозе, билирубине, ряде цефалоспоринов и др. веществах), которые могут искажать его истинные значения. Существенные ошибки в измерении креатинина могут быть в липемической и гемолизированной сыворотке, поэтому ни энзиматический метод, ни реакция Яффе не должны использоваться в данной ситуации. В неонатальном периоде предпочтение следует отдавать ферментативным методам определения креатинина. С учетом физиологии динамики изменения уровней креатинина и цистатина С крови в неонатальном периоде, не рекомендовано измерение СКФ в возрасте до 1 месяца жизни. Для оценки СКФ следует использовать расчетные формулы на основе креатинина («прикроватная» формула Шварца, 2009 и формула Шварца-Лиона,

2012), цистатина С (СКiD_{простая} формула) и креатинина-цистатина С (СКiD формула). Для скрининга и оценки динамики СКФ могут использоваться формулы, рассчитанные на популяции здоровых детей: $Q_{\text{возраст}}$ и $Q_{\text{рост}}$ формулы, а для возрастной группы 1 месяц – 2 года: $Q_{\text{простая}}$ и FM формулы. Ранее использовавшиеся уравнения Шварца (1976) и Кунахана-Баррата (1976) должны быть исключены из клинической практики. В случае возникновения сомнения в точности расчета СКФ, а также в некоторых других ситуациях (органоное донорство, введение токсических веществ и др.) необходимо прибегнуть к измерению СКФ с помощью эндогенных (клиренс по креатинину) или экзогенных маркеров (йогексол, ^{99m}Tc -DTPA, ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -йоталамат). Оценка альбуминурии/протеинурии вносит свой вклад в прогнозирование прогрессирования и исхода ХБП, служит ориентиром в адекватности проводимой ренопротективной терапии.

Автор не имеет конфликта интересов

The author declares no conflict of interest

Список литературы

1. USRDS 2000 – 2000 Annual Data Report [Электронный ресурс]. URL: https://www.usrds.org/2000/2kpdf/01_incid_&_prev.pdf (дата обращения: 27.05.2019).
2. Trivedi H.S., Pang M.M., Campbell A. et al. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. Am. J. Kidney Dis. 2002. 39(4): 721-729.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am. J. of Kidney Dis. 2002. 39(2, suppl. 1): 1-266.
4. USRDS 2012 – 2012 Annual Data Report [Электронный ресурс]. URL: https://www.usrds.org/2012/view/v2_01.aspx (дата обращения: 27.05.2019).
5. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. Pediatrics. 2003. 111(6): 1416-1421.
6. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl. 2013. 3(1): S 1-150.
7. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек: пер. с англ. Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2017. 19(1): 22-206.
Klinicheskie prakticheskie rekomendacii KDIGO 2012 po diagnostike i lecheniyu hronicheskoy bolezni pochek: per. s angl. E. V. Zaharovoj. Nefrologiya i dializ. 2017. 19(1): 22-206.
8. Schwartz G.J., Furth S.L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2007. 22(11): 1839-1848.
9. Piepsz A., Tondeur M., Ham H. Revisiting normal ^{51}Cr -ethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. Eur.

J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. 33(12): 1477-1482.

10. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin. J. of the Am. Soc. of Nephrol. 2009. 4(11): 1832-1843.

11. Lebrnbecher T., Greissinger S., Navid F. et al. Albumin, IgG, retinol-binding protein, and alpha1-microglobulin excretion in childhood. Pediatr. Nephrol. 1998. 12(4): 290-292.

12. Brandt J.R., Jacobs A., Raissy H.H. et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of di-urnal variability of urinary protein excretion in healthy children. Pediatr. Nephrol. 2010. 25(6): 1131-1137.

13. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011. 80(1): 17-28.

14. van der Velde M., Matsushita K., Coresh J. et al. Lower Estimated Glomerular Filtration Rate and Higher Albuminuria are Associated with All-cause and Cardiovascular Mortality. Kidney Int. 2011; 79 (12): 1341-1352.

15. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. Вестник современной клинической медицины. 2016. 9(2): 36-41.

Daminova M.A. Chronic kidney disease in children: etiology, classification and factors progression. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9(2): 36-41.

16. Gracchi V., van den Belt S.M., Kijpers L.K. et al. Prevalence and distribution of (micro)albuminuria in toddlers. Nephrol. Dial. Transplant. 2016. 31(10): 1686-1692.

17. Brandt J.R., Wong C.S., Jacobs A. et al. Urine albumin excretion: Characterization of normal variability in healthy children. Open Journal of Pediatrics. 2013. 3: 58-64.

18. Cowell C.T., Rogers S., Silink M. First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24-hour urinary albumin excretion in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986. 29(2): 97-99.

19. Report of the annual WHO-FIC meeting 2007 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf> (дата обращения: 19.06.2019).

20. Каримджанов И.А., Ибраилова Н.А. Хроническая болезнь почек у детей (обзор литературы). Здоровье ребенка. 2017. 12(7): 832-840.

Karimdzhanov I.A., Israilova N.A. Hronicheskaya bolezni' pochek u detej (obzor literatury). Zdorov'ye Rebenka. 2017. 12(7): 832-840.

21. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. Pediatr Nephrol. 2017. 32(2): 249-263.

22. Soveri I., Berg U.B., Björk J. et al. Measuring GFR: a systematic review. Am. J. Kidney Dis. 2014. 64(3): 411-424.

23. Аверьянов С.Н., Амчеславский В.Г., Багаев В.Г. и др. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы. Педиатрическая фармакология. 2018. 15(3): 218-223.

Averyanov S.N., Amcheslavskiy V.G., Bagaev V.G. et al. The Choosing of the Optimal Method for Measuring Glomerular Filtration Rate in Pediatric Intensive Unit. Peditricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology. 2018; 15(3): 218-223.

24. Delanaye P., Cavalier E., Pottel H. Serum Creatinine: Not

So Simple! Nephron. 2017. 136(4): 302-308.

25. den Bakker E., Gemke R.J.B.J., Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2018. 55(3): 163-183.

26. Ostermann M., Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. Crit. Care. 2016. 20(1): 299.

27. Lempert K.D. Probiotics and CKD Progression: Are Creatinine-Based Estimates of GFR Applicable? AJKD. 2019. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.02.003. [Epub ahead of print].

28. Dunn S.R., Gabuzda G.M., Superdock K.R. et al. Induction of creatininase activity in chronic renal failure: timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. Am. J. Kidney Dis. 1997. 29(1): 72-77.

29. Papadakis M.A., Arieff A.I. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. Am. J. Med. 1987. 82(5): 945-952.

30. Doi K., Yuen P.S., Eisner C. et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 20(6): 1217-1221.

31. Rodieux F., Wilbaux M., van den Anker J.N. et al. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. Clin. Pharmacokinet. 2015. 54(12): 1183-204.

32. Hodari A.A., Mariona F.G., Honliban R.T. et al. Creatinine transport in the maternal-fetal complex. Obstet. Gynecol. 1973. 41(1):47-55.

33. Treiber M., Gorenjak M., Pecornik Balon B. Serum cystatin C as a marker of acute kidney injury in the newborn after perinatal hypoxia/asphyxia. Ther. Apher. Dial. 2014. 18(1): 57-67.

34. Feldman H., Guignard J.P. Plasma creatinine in the first month of life. Arch. Dis. Child. 1982. 57(2): 123-126.

35. Guignard J.P., Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics. 1999.103(4): e49.

36. Matos P., Duarte-Silva M., Drukker A. et al. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. Pediatr Res. 1998. 44(5): 639-641.

37. Delanghe J.R., Speeckaert M.M. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? NDT Plus. 2011. 4(2): 83-86.

38. Cobbaert C.M., Baadenhuijsen H., Weykamp C.W. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. Clin. Chem. 2009. 55 (3): 549-558.

39. Каюков И.Г. Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови? Нефрология. 2004. 8(4): 99-102.

Kayukov I.G. Why glomerular filtration rate rather than creatinine concentration in blood serum? Nefrologiya. 2004. 8(4): 99-102.

40. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin. Chem. 2006. 52(1): 5-18.

41. Weber J.A., van Zanten A.P. Interferences in current methods for measurements of creatinine. Clinical chemistry. 1991. 37(5): 695-700.

42. Greenberg N., Roberts W.L., Bachmann L.M. et al. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. Clinical

chemistry. 2012. 58(2): 391-401.

43. *Ou M., Song Y., Li S. et al.* LC-MS/MS Method for Serum Creatinine: Comparison with Enzymatic Method and Jaffe Method. PLoS One. 2015. 10(7): e0133912.

44. *Неонатология: учебник. Под ред. А. К. Ткаченко, А. А. Устинович.* Минск: Высшая школа, 2017. 608 с.

Neonatologiya: uchebnik. Pod red. A. K. Tkachenko, A. A. Ustinovich. Minsk: Vyshejschaya shkola, 2017. 608 s.

45. *Knapp M.L., Hadid O.* Investigations into negative interference by jaundiced plasma in kinetic Jaffe methods for plasma creatinine determination. Ann. Clin. Biochem. 1987. 24(Pt. 1): 85-97.

46. *Nab H., Lee S.G., Lee K.S. et al.* Evaluation of bilirubin interference and accuracy of six creatinine assays compared with isotope dilution-liquid chromatography mass spectrometry. Clin. Biochem. 2016. 49(3): 274-281.

47. *Delange J.R.* How to estimate GFR in children. Nephrol. Dial. Transplant. 2009. 24(3): 714-716.

48. *Panteghini M.* Enzymatic assays for creatinine: time for action. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008. 46(4): 567-572.

49. *Pièroni L., Delanaye P., Boutten A. et al.* A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. Clin. Chim. Acta 2011; 412(23-24): 2070-2075.

50. *Filler G., Bökenkamp A., Hofmann W. et al.* Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research. Clin. Biochem. 2005. 38(1): 1-8.

51. *Andersen T.B., Eskild-Jensen A., Frøkiaer J. et al.* Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. Pediatr. Nephrol. 2009. 24(5): 929-941.

52. *Newman D.J.* Cystatin C. Ann. Clin. Biochem. 2002; 39 (Pt. 2): 89-104.

53. *Tenstad O., Roald A.B., Grubb A. et al.* Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1996. 56(5):409-414.

54. *Uchida K., Gotob A.* Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. Clin. Chim. Acta. 2002. 323(1-2): 121-128.

55. *Slort P.R., Özden N., Pape L. et al.* Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. Pediatr. Nephrol. 2012. 27(5): 843-849.

56. *Keovil B.G., Kilpatrick E.S., Nichols S.P. et al.* Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. Clin. Chem. 1998. 44(7): 1535-1539.

57. *Bökenkamp A., Laarman C.A., Braam K.I. et al.* Effect of corticosteroid therapy on low-molecular weight protein markers of kidney function. Clin. Chem. 2007. 53(12): 2219-2221.

58. *Fricker M., Wiesli P., Brändle M. et al.* Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. Kidney Int. 2003. 63(5): 1944-1947.

59. *Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D. et al.* Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int. 2004. 65(4): 1416-1421.

60. *Grubb A., Björk J., Nyman U. et al.* Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2011. 71(2): 145-149.

61. *Randers E., Kristensen J.H., Erlandsen E.J. et al.* Serum

cystatin C as a marker of the renal function. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1998. 58(7): 585-592.

62. *Ristiniemi N., Savage C., Bruun L. et al.* Evaluation of a new immunoassay for cystatin C, based on a double monoclonal principle, in men with normal and impaired renal function. Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27(2): 682-687.

63. *Yang S.K., Liu J., Zhang X.M. et al.* Diagnostic accuracy of serum cystatin C for the evaluation of renal dysfunction in diabetic patients: a meta-analysis. Ther. Apher. Dial. 2016. 20(6): 579-587.

64. *Schwartz G.J., Schneider M.F., Maier P.S. et al.* Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int. 2012. 82(4): 445-453.

65. *Grubb A., Blirup-Jensen S., Lindström V. et al.* First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. Clin. Chem. Lab. Med. 2010. 48(11): 1619-1621.

66. *Delanaye P., Pièroni L., Abshoff C. et al.* Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations. Clin. Chim. Acta. 2008. 398(1-2): 118-124.

67. *Bökenkamp A., Dieterich C., Dressler F. et al.* Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. 185(2): 468-475.

68. *Bökenkamp A., Domanetzkij M., Zinck R. et al.* Reference values for cystatin C serum concentrations in children. Pediatr. Nephrol. 1998. 12(2): 125-129.

69. *Du Bois D., Du Bois E.F.* Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch. Intern. Med. 1916. 17: 863-871.

70. *van der Sijts H., Guchelaar H.J.* Formulas for calculating body surface area. Ann. Pharmacother. 2002. 36(2): 345-346.

71. *Mosteller R.* Simplified calculation of body surface area. New Engl. J. Med. 1987. 317(17): 1098.

72. *Haycock G.B., Schwartz G.J., Wisotsky D.H.* Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. J. Pediatr. 1978. 93(1): 62-66.

73. Интернет-калькулятор площади поверхности тела у детей по формуле Дюбуа [Электронный ресурс]. URL: <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/BodySurfaceArea-ru.htm> (дата обращения: 04.07.2019).

74. Интернет-калькулятор площади поверхности тела у детей по формуле Мостеллера [Электронный ресурс]. URL: <http://allcalc.ru/node/257> (дата обращения: 04.07.2019).

75. *Hellerstein S., Berenbom M., Erwin P. et al.* Timed-urine collections for renal clearance studies. Pediatr. Nephrol. 2006. 21(1): 96-101.

76. *Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A.* The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr. Clin. North. Am. 1987. 34(3): 571-590.

77. *Counahan R., Ghazali S., Kirkwood B. et al.* Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch. Dis. Child. 1976. 51(11): 875-878.

78. *Schwartz G.J., Furth S., Cole S.R. et al.* Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic

- kidney disease in children. *Kidney Int.* 2006. 69(11): 2070-2077.
79. Интернет-калькулятор «bedside» формулы Шварца (2009) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.kidney.org/content/creatinine-based-“bedside-schwartz”-equation-2009> (дата обращения: 13.07.2019).
80. *Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F. et al.* New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20(3): 629-637.
81. *De Souza V.C., Rabilloud M., Cochat P. et al.* Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012. 7(12): e53439.
82. *Selistre L., De Souza V., Cochat P. et al.* GFR estimation in adolescents and young adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. 23(6): 989-996.
83. *Levey A.S., Inker L.A., Coresh J.* GFR estimation: from physiology to public health. *Am. J. Kidney Dis.* 2014. 63(5): 820-834.
84. *Mian A.N., Schwartz G.J.* Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2017. 24(6): 348-356.
85. *Morgan C., Senthilvelan A., Bamforth F. et al.* Correlation between cystatin C- and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr. Nephrol.* 2008. 23(2): 329-332.
86. *Nebus E.J., Laskin B.L., Kathman T.I. et al.* Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(3): 453-461.
87. *Erlandsen E.J., Hansen R.M., Randers E. et al.* Estimating the glomerular filtration rate using serum cystatin C levels in patients with spinal cord injuries. *Spinal Cord.* 2012. 50(10): 778-783.
88. *Laskin B.L., Nebus E., Goebel J. et al.* Estimated versus measured glomerular filtration rate in children before hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014. 20(12): 2056-2061.
89. *Braat E., Hoste L., De Waele L. et al.* Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015. 25(5): 381-387.
90. *Schwartz G.J.* Height: the missing link in estimating glomerular filtration rate in children and adolescents. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. 29(5): 944-947.
91. *Pottel H., Martens F.* A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27(6): 973-979.
92. *Hoste L., Dubourg L., Selistre L. et al.* A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. 29(5): 1082-1091.
93. *Pottel H., Mottaghy F.M., Zaman Z. et al.* On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr. Nephrol.* 2010. 25(5): 927-934.
94. *Abitbol C.L., Seeberunvong W., Galarza M.G. et al.* Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J. Pediatr.* 2014. 164(5): 1026-1031.

Дата получения статьи: 17.07.2019

Дата принятия к печати: 08.12.2019

Submitted: 17.07.2019

Accepted: 08.12.2019