



УДК 616.6-002-07-053.2/7

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИСТАТИНА С ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Ю.В. ПАШКОВА
В.П. СИТНИКОВА

*Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н. Бурденко*

e-mail: pashkovayulia@mail.ru

В статье представлены результаты применения нового маркера для определения функционального состояния почек в педиатрической практике – цистатина С (Цис С) у детей с инфекцией мочевой системы. Цис С – негликозилированный основной белок, продуцирующийся большинством ядродержащих клеток с постоянной скоростью, низкая молекулярная масса которого позволяет свободно фильтроваться через клубочковую мембрану. Его уровень стабилен в системной циркуляции и относительно легок для определения. Обследовано 83 пациента от 1 месяца до 17 лет (средний возраст $4,15 \pm 5,08$ лет) с различными нефропатиями. Проведена сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у детей с субфебрильной и фебрильной температурой тела.

Ключевые слова: цистатин С, креатинин, дети, инфекция мочевой системы

В нефрологической литературе последних лет подчеркивается большое распространение микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей, которые по частоте уступают лишь инфекциям респираторного тракта. Под термином «инфекция мочевой системы» понимают воспалительный процесс без указания уровня поражения мочевой системы [1, 2]. Инфекция мочевой системы (ИМС) занимает ведущее место в структуре заболеваний детского возраста и диагностируется в 18 случаях на 1000 детского населения. Среди детей первых месяцев жизни заболевание встречается чаще у мальчиков, со второго полугодия жизни с одинаковой частотой выявляется как у мальчиков, так и у девочек. Среди заболевших в возрасте от 2 до 15 лет преобладают девочки [1].

В настоящее время широко используется условное разделение клинических форм ИМС на поражение верхних (пиелонефрит, инфицированный гидронефроз и пионефроз, абсцесс почки) и нижних мочевых путей (цистит, рецидивирующая инфекция мочевой системы, уретрит). Пиелонефрит – воспалительное заболевание почечной паренхимы и лоханки, возникшее вследствие бактериальной инфекции (А.Н. Цыгин, 2003).

Определение точной локализации и распространенности инфекционно-воспалительного процесса предопределяет терапевтическую тактику и прогноз заболевания. Наличие дизурии не исключает поражения почечной паренхимы, в то время как афебрильные расстройства мочеиспускания на фоне бактериурии, лейкоцитурии и гематурии более характерны для поражения дистальных отделов мочевыводящих путей [3, 4]. В большинстве случаев диагноз ИМС может быть с высокой достоверностью поставлен на основании лейкоцитурии с нейтрофильным сдвигом, однако крайне важно получить пробу мочи для бактериологического анализа до начала антимикробной терапии. Для определения характера и распространенности паренхиматозного почечного процесса, а следовательно, для верификации диагноза пиелонефрита наиболее информативной является статическая нефросцинтиграфия с димеркаптоантарной кислотой (Tc^{99m} -DMSA), позволяющая выявить очаги сморщивания почек [3]. Данная процедура является дорогостоящей, трудоемкой, длительной и может выполняться только в специализированных лабораториях. В последние годы ведутся поиски альтернативных маркеров, которые позволили бы своевременно диагностировать повреждение почек.

Литературные данные свидетельствуют о том, что цистатин С может рассматриваться не только для оценки почечных функций, но и как возможный биомаркер воспаления и эндотелиальной дисфункции [5]. Цистатин С – негликозилированный пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа. Это важный экстрацеллюлярный ингибитор цистеиновых протеиназ с постоянным биосинтезом. Синтезируется практически всеми ядродержащими клетками. Уровень цистатина С стабилен в системной циркуляции и мало зависит от различных факторов. Неизменность продукции Цис С предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. Цистатин С свободно фильтруется в клубочках и не секретируется в канальцах [6, 7].



В связи с этим целью нашего исследования было определить уровень цистатина С у детей с инфекцией мочевой системы.

Пациенты и методы. Нами обследовано 83 пациента от 1 месяца до 17 лет (средний возраст $4,15 \pm 5,08$ лет), находившихся в нефрологическом и педиатрическом отделении для детей раннего возраста БУЗ ВО «Воронежской областной детской клинической больницы №1» на стационарном лечении по поводу различной почечной патологии.

Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов Biovendor (Чехия) для количественного определения цистатина С. Сыворотку крови получали путем центрифугирования образцов (1500 об/мин, 10-15 мин), замораживали и хранили при температуре -20°C . Экстинцию опытных и контрольных образцов оценивали с помощью спектрофотометра MULTISCAN EX Termo Electron Corp. (Финляндия).

Концентрация креатинина в сыворотке крови определялась кинетическим колориметрическим тестом (компенсированный метод Яффе) на анализаторе OLYMPUS (Япония) при помощи наборов реактивов BECKMAN COULTER (США).

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ BIOSTAT, STATISTICA version 6.0. Критический уровень статистической значимости (p) был принят за 0,05.

Результаты и их обсуждение. Демографические, антропометрические и клинические параметры обследованных детей представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные клинические параметры пациентов

Показатели	Значение	
Пол (%) девочки мальчики	56,6	
	43,4	
Возраст, года	M \pm σ	Me (min; max)
	4,15 \pm 5,08	1,75(0,02; 17)
Рост, м	0,97 \pm 0,37	0,83 (0,53; 1,87)
Вес, кг	20,44 \pm 19,4	12 (3,3; 90)
Площадь поверхности тела, м ²	0,72 \pm 0,47	0,52 (0,22; 2,07)
Индекс массы тела, кг/м ²	17,67 \pm 3,31	16,99 (11,75; 30,78)
Сывороточная концентрация креатинина, мг%	0,62 \pm 0,72	0,5 (0,3; 6,5)
Сывороточная концентрация цистатина С, мг/л	1,3 \pm 0,38	1,28 (0,2; 2,4)

При статистической обработке полученных данных и построении корреляционной матрицы была выявлена отрицательная корреляционная связь между возрастом ребенка и температурой ($r=-0,29$, $p<0,05$), а также лейкоцитозом крови ($r=-0,39$, $p<0,05$), то есть чем младше ребенок, тем более выраженный воспалительный процесс отмечался у него. В то же время между цистатином С и лейкоцитозом в крови отмечалась положительная корреляционная связь ($r=0,37$, $p<0,05$). Также положительная корреляция отмечалась между цистатином С и температурой ($r=0,24$, $p<0,05$). Это показалось нам интересным, поэтому мы выделили две группы детей: в первую группу были включены пациенты с температурой до 38° ($n=66$), средний возраст $4,9 \pm 5,34$ [2,13 (0,02; 17)] лет. Вторую группу составили дети, у которых температура была выше 38° ($n=17$), средний возраст $1,26 \pm 2,31$ [0,56 (0,63; 10)] года, среди них пациенты до года $-76,5\%$, в возрасте от 1 до 3 лет $-17,7\%$ и лишь 1 ребенок старше трех лет (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение клинико-лабораторных показателей у детей с субфебрильной и фебрильной температурой тела

Показатель	Температура до 38°	Температура выше 38°	p
Лейкоциты крови, $10^9/\text{л}$	8,14 \pm 4,16 [7,49 (0,8; 30,6)]	11,69 \pm 3,79 [11,7 (5,5; 18,3)]	0,001*
СОЭ, мм/час	9,80 \pm 11,44 [6 (0,5; 58)]	15,53 \pm 11,96 [15 (2; 45)]	0,03*
Креатинин, мг%	0,674 \pm 0,80 [0,5 (0,3; 6,5)]	0,418 \pm 0,073 [0,4 (0,3; 0,5)]	0,013*
Цистатин С, мг/л	1,26 \pm 0,35 [1,24 (0,2; 2,4)]	1,488 \pm 0,435 [1,42 (0,51; 2,4)]	0,028*
Протеинурия, г/л	0,048 \pm 0,107 [0 (0; 0,66)]	0,037 \pm 0,033 [0,033 (0; 0,099)]	0,178
Гематурия, $10^6/\text{л}$	2,56 \pm 11,99 [0 (0; 75)]	0,884 \pm 2,046 [0,2 (0; 8,6)]	0,202
Лейкоцитурия, $10^6/\text{л}$	36,8 \pm 128,3 [0,75 (0; 850,0)]	39,2 \pm 54,28 [16,3 (0,26; 170,0)]	0,015*

*Примечание. Отмечены статистически значимые данные на уровне $p<0,05$.



У детей с фебрильной температурой отмечалось достоверное повышение лейкоцитов крови, СОЭ, цистатина С и лейкоцитов мочи, что свидетельствует о большей выраженности воспалительного процесса органов мочевой системы у детей раннего возраста. Уровень креатинина в сыворотке крови у детей с фебрильной температурой оказался значимо ниже, чем у детей первой группы.

У пациентов до года с фебрильной температурой ($n=13$) тела сывороточная концентрация цистатина С составила $1,49 \pm 0,50$ [$1,37$ ($0,51$; $2,4$)] мг/л, а с субфебрильной температурой тела ($n=19$) – $1,39 \pm 0,27$ [$1,4$ ($1,05$; $2,05$)] мг/л (рис.1).

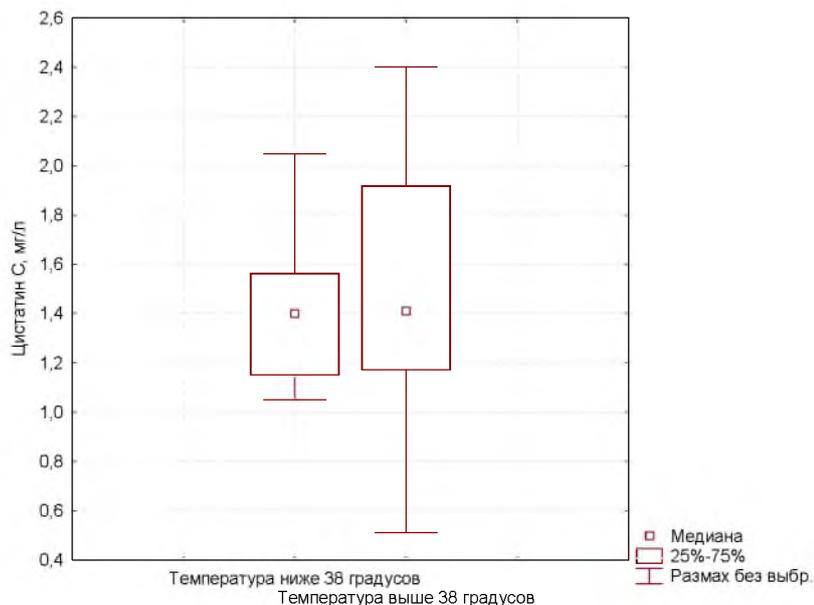


Рис. 1. Сравнение сывороточной концентрации цистатина С у детей до года в зависимости от температуры тела

У пациентов старше года с фебрильной температурой тела ($n=4$) сывороточная концентрация цистатина С в сыворотке крови составила $1,48 \pm 0,16$ [$1,46$ ($1,31$; $1,7$)] мг/л, а с субфебрильной температурой – $1,21 \pm 0,37$ [$1,2$ ($0,2$; $2,4$)] мг/л (рис. 2).

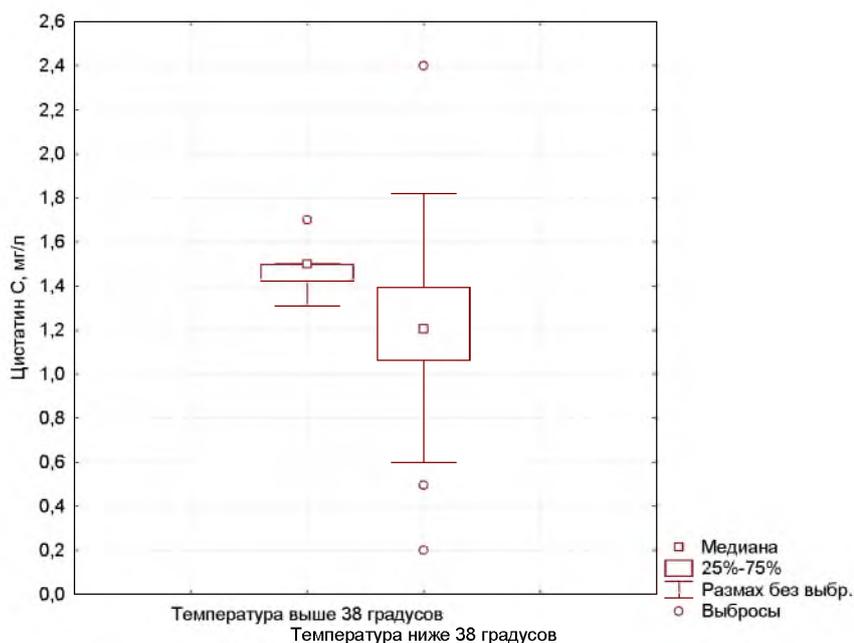


Рис. 2. Сравнение сывороточной концентрации цистатина С у детей старше года в зависимости от температуры тела



На рисунках 1 и 2 наглядно представлено, что у детей с фебрильной температурой тела как до года, так и старше года, отмечается тенденция к повышению сывороточной концентрации Цис С.

При сравнении сывороточной концентрации цистатина С отмечалось её достоверное повышение в группе с фебрильной температурой ($p=0,028$) не зависимо от наличия лейкоцитурии. Достоверных отличий при сравнении сывороточной концентрации цистатина С в группе детей с температурой и лейкоцитурией и температурой без лейкоцитурии выявлено не было ($p=0,152$). Также наличие или отсутствие лейкоцитурии не влияло на сывороточную концентрацию цистатина С в группе детей с субфебрильной температурой ($p=0,509$).

Нами проведен анализ лейкоцитурии, выявляемой в анализах мочи с определением их морфологии. Лимфоцитарная лейкоцитурия от 10 до 20% отмечалась у 7 пациентов в первой группе и только у одного – выше 30%. Во второй группе лимфоцитурия от 10% до 20% выявлена у 2 детей и у одного ребенка – 50%. Снижение удельного веса мочи менее 1015 в первой группе отмечалось у 36,4% детей, во второй группе у 82% детей. При сравнении наличия или отсутствия лейкоцитурии независимо от температуры достоверных отличий выявлено не было ($p=0,06$).

Кардинальным признаком ИМС считается бактериурия свыше 10^5 микробных тел в миллилитре мочи, собранной из средней части струи при свободном мочеиспускании, или любая степень бактериурии в моче, полученной при надлобковой пункции [1, 2, 3]. Поэтому до начала антибактериальной терапии всем детям проводился забор мочи для проведения бактериологического исследования. Значимая бактериурия отмечалась у 21 пациента, треть из них ($n=7$) имела фебрильную температуру. Среди уропатогенных микроорганизмов в значительной степени преобладала грамотрицательная флора из семейства Enterobacteriaceae, в которой в 62% выделена E. coli, Klebsiella pneumoniae в 14,2%, Proteus spp. в 4,8%. Грамположительная флора представлена Enterococcus spp. в 14,2%, Corynebacterium spp. в 4,8%. У одного ребенка выявлена кандидурия – Candida albicans.

Также нами проводился сравнительный анализ содержания цистатина С при наличии у ребенка пиелонефрита, протекавшего с фебрильной температурой и характерными клинико-лабораторными изменениями ($n=14$), и ИМС без повышения температуры ($n=14$). Сывороточная концентрация Цис С у детей с пиелонефритом составила $1,49 \pm 0,46$ [1,44 (0,51; 2,4)] мг/л, а при ИМС $1,20 \pm 0,25$ [1,23 (0,6; 1,57)] мг/л (рис. 3).

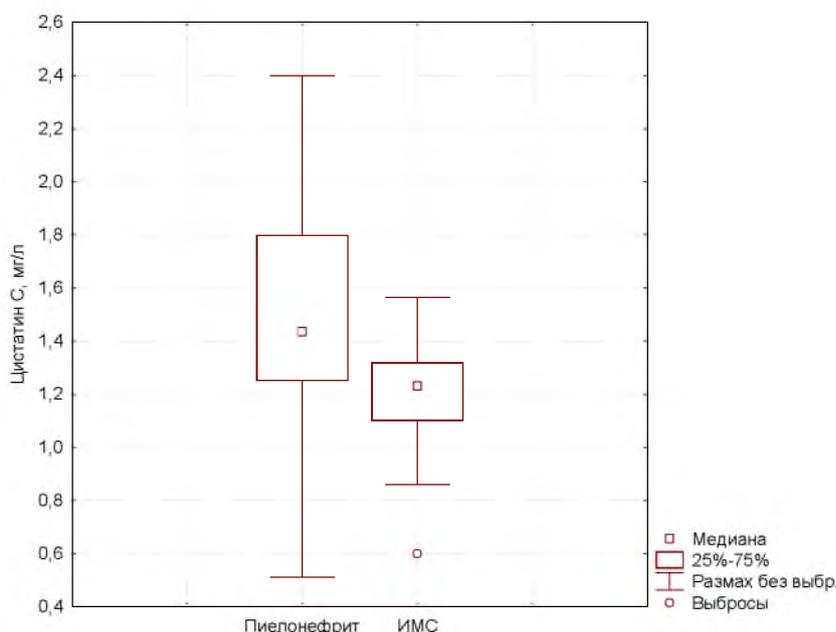


Рис. 3. Сравнение сывороточной концентрации цистатина С у детей при пиелонефрите и инфекции мочевой системы

Концентрация цистатина С в сыворотке крови при пиелонефрите была достоверно выше, чем при инфекции мочевой системы ($p=0,043$).

Выводы. Таким образом, в ходе нашего исследования подтверждено, что чем младше ребенок, тем более выраженный воспалительный процесс отмечается у него. У детей с пиелонефритом выявлено достоверное повышение сывороточной концентрации цистатина С по



сравнению с концентрацией при инфекции мочевой системы, что может свидетельствовать о возможности его использования в качестве биомаркера воспаления почечной паренхимы. Выраженность лейкоцитурии не влияла на тяжесть инфекционного процесса.

Литература

1. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей / под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. – СПб.: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. – 600 с.
2. Эрман М.В. Нефрология детского возраста: руководство для врачей / М.В. Эрман. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 683 с.
3. Цыгин А.Н. К вопросу о протоколе лечения инфекции мочевыводящих путей в детском возрасте / А. Н. Цыгин, С. Н. Зоркин, В. Н. Лучанинова // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, №2. – С. 178-181.
4. Коровина Н.А. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе, Л.Л. Гаврюшова. – М. Медпрактика, 2002. – 72 с.
5. Резниченко Н.Е. Возможности использования цистатина в кардиологии / Н.Е. Резниченко, Е.Ю. Панфилова, Е.Н. Данкавцева и др. // Медицинский алфавит. Больница. – 2009. – №2. – С. 23-26.
6. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research / G. Filler [et al.] // Clin. Biochem. – 2005. – Vol.38, N1. – P. 1-8.
7. Каюков И.Г. Цистатин в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – Т.16, №1. – С. 22-39.

VALUE OF DETERMINATION OF SERUM CONCENTRATIONS OF CYSTATIN C FOR URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

This article presents the results of a new marker for determining renal function in pediatric patients – cystatin C (Cys C) in children with urinary tract infection. Cys C – non-glycosylated basic protein, is produced by most nucleated cells at a constant rate, a low molecular weight to freely filtered through the glomerular membrane. Its level is stable in the systemic circulation and is relatively easy to determine. A total of 83 patients from 1 month to 17 years (mean age $4,15 \pm 5,08$ years) with various nephropathies. The comparative characteristic clinical and laboratory parameters in children with subfebrile and febrile body temperature.

Y.V. PASHKOVA
V.P. SITNIKOVA

Voronezh N.N. Burdenko
State Medical Academy

e-mail: pashkovayulia@mail.ru

Keywords: cystatin C, creatinine, children, infection of the urinary system