

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022  
УДК 612.460. [616.611:612.6.05]-053.32

Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А., Черников В.В., Фисенко А.П., Жужула А.А., Алябьева Н.М., Цыгин А.Н.

## Цистатин С как индикатор функционального состояния почек у детей раннего возраста

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

**Введение.** Достоверных сведений об изменениях концентраций цистатина С (ЦС) в крови и определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на их основе у детей раннего возраста недостаточно.

**Цель:** определить содержание ЦС в крови и СКФ на его основе у детей раннего возраста.

**Материалы и методы.** Комплексно обследовано 237 детей без патологии почек в возрасте от рождения до 3 лет, дети распределены на подгруппы по возрасту, по степени доношенности и массе тела при рождении. Сывороточную концентрацию ЦС определяли иммуноферментным анализом, СКФ была рассчитана по формуле Ларссона.

**Результаты.** У детей раннего возраста определены нормальные значения сывороточного ЦС и уровни СКФ, рассчитанной по формуле Ларссона на основе ЦС. Установлена зависимость сывороточного уровня ЦС и СКФ, рассчитанной на его основе, от возраста детей. Показано, что содержание сывороточного ЦС зависит от степени недоношенности и массы тела при рождении. На уровень СКФ не влияла степень недоношенности. Однако у новорождённых с экстремально низкой массой тела СКФ была снижена по сравнению со СКФ у рождённых с нормальной массой тела.

**Заключение.** Полученные показатели сывороточного ЦС предлагаются в качестве нормальных для детей раннего возраста, доношенных и с разной степенью недоношенности.

**Ключевые слова:** дети; недоношенные; цистатин С сывотки крови; скорость клубочковой фильтрации; масса тела при рождении; гестационный возраст

**Для цитирования:** Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А., Черников В.В., Фисенко А.П., Жужула А.А., Алябьева Н.М., Цыгин А.Н. Цистатин С как индикатор функционального состояния почек у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2): 121–127. <https://doi.org/10.46563/15609561-2022-25-2-121-127>

**Для корреспонденции:** Цинцадзе Белла Джемалиевна, аспирант отд-ния патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [tsintsadze@nczd.ru](mailto:tsintsadze@nczd.ru)

**Участие авторов:** Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А. — концепция и дизайн исследования; Цинцадзе Б.Д., Жужула А.А., Алябьева Н.М. — сбор и обработка материала; Черников В.В. — статистическая обработка; Цинцадзе Б.Д., Казакова К.А. — написание текста; Фисенко А.П., Цыгин А.Н. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.04.2022  
Принята к печати 26.04.2022  
Опубликована 07.05.2022

Bella D. Tsintsadze, Klavdiia A. Kazakova, Vladislav V. Chernikov, Andrey P. Fisenko, Anastasiya A. Zhuzhula, Natalia M. Alyabieva, Aleksey N. Tsygin

## Cystatin C as an indicator of the functional state of the kidneys in young children

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

**Introduction.** Currently widely adopted benchmarks of normal levels of cystatin in blood and of GFR based on those levels in young children are non-existent.

**Objective:** to determine the content of cystatin C in the blood and the glomerular filtration rate based on it in young children.

**Materials and methods.** Two hundred thirty seven infants aged up to 3 years without kidney diseases were examined and divided into subgroups by age, degree of maturity and birth weight. The serum cystatin C was studied by enzyme-immunoassay, GFR was calculated according to Larsson's formula.

**Results.** Normal levels of serum cystatin C and GFR levels were determined in young children with Larsson's formula. The dependency of the serum level of cystatin C and GFR calculated on the basis of the age of the infant was proved. The serum cystatin C level depends on the degree of prematurity and body weight at birth. The level of GFR was not influenced by the degree of prematurity, however, infants born with extremely low body weight exhibited lower GFR levels in comparison to those born with normal body weight.

**Conclusion.** The obtained serum cystatin C levels are deemed as normal for young children — full-term infants and those with varying degrees of prematurity.

**Keywords:** children; premature infants; serum cystatin C; glomerular filtration rate (GFR), birth weight; gestational age at birth

**For citation:** Tsintsadze B.D., Kazakova K.A., Chernikov V.V., Fisenko A.P., Zhuzhula A.A., Alyabieva N.M., Tsygin A.N. Cystatin C as an indicator of the functional state of the kidneys in young children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(2): 121–127. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-121-127>

**For correspondence:** Bella D. Tsintsadze, postgraduate student of the Department of Early Childhood Pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, [tsintsadze@nczd.ru](mailto:tsintsadze@nczd.ru)

**Contribution:** research concept and design of the study — Tsintsadze B.D., Kazakova K.A.; collection and processing of material — Tsintsadze B.D., Kazakova K.A., Zhuzhula A.A., Alyabieva N.M.; statistical processing — Chernikov V.V.; text writing — Tsintsadze B.D., Kazakova K.A.; editing — Fisenko A.P., Tsygin A.N. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Information about the authors:**

Tsintsadze B.D., <https://orcid.org/0000-0002-8021-9592>  
Kazakova K.A., <https://orcid.org/0000-0003-4657-7879>  
Chernikov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>  
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>  
Zhuzhula A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>  
Alyabieva N.M., <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>  
Tsygin A.N., <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: April 25, 2022

Accepted: April 26, 2022

Published: May 07, 2022

## Введение

Цистатин С (ЦС) является ингибитором цистеиновых протеиназ, его функция заключается в подавлении активности ферментов, которые разрушают внеклеточные структуры. ЦС содержится в плазме крови человека, функцию выведения этого белка из организма осуществляют почки. Показано, что уровень ЦС является более точным маркером определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как интегрального показателя функции почек [1–5]. До открытия ЦС в качестве такого показателя использовался и продолжает использоваться в клинической практике креатинин крови.

Стандартом измерения СКФ является определение клиренса экзогенно вводимого вещества: инулина, рентгеноконтрастных растворов, радиоизотопов ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99}\text{Tc DTPA}$ ,  $^{125}\text{I-iodohalamate}$ ,  $\text{Iohexol}$ ) [6]. Широкое распространение получили формулы, позволяющие рассчитать показатели СКФ. Большинство этих формул построены на основе креатинина, например, формула Шварца [7, 8]. С введением в практику ЦС как маркера функции почек было предложено много формул на его основе для определения СКФ. Большое число публикаций посвящено сравнению точности различных формул определения СКФ, в том числе у детей, зависимости рассчитанной СКФ от её измеренного уровня (например, установлена наибольшая точность при СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, низкая — при СКФ более 90 мл/мин, не изучена — при СКФ ниже 30 мл/мин) [9, 10]. Важно, что эти наблюдения проведены у больных детей с различными формами патологии почек, как и большинство формул предложены на основе исследований у больных, включая формулы Шварца. Меньше данных есть о динамике уровней ЦС и СКФ, подсчитанной на его основе, у детей раннего возраста без патологии почек [2].

Пока не определена лучшая формула для здоровых детей, поскольку авторы применяют разный подход при распределении на возрастные группы. Чаще всего выделяется группа в возрасте до 1 мес, реже до 1 года, часто от 3 до 18 лет. Практически отсутствуют сведения об уровне ЦС и точности формул на его основе у недоношенных детей без патологии почек, особенно у глубоко недоношенных. Необходимость таких исследований увеличивается в связи с ростом числа глубоко недоношенных новорождённых и тем, что проблемы этой группы детей (инвалидизация, высокая смертность, высокий риск острого повреждения почек, высокий риск развития хронической

болезни почек у взрослых, родившихся с малой массой тела, и др.) имеют социальные черты [11]. Кроме того, появились данные о возможности использования ЦС в качестве прогностического показателя развития почечной недостаточности и риска смертности [12].

**Цель:** определить содержание ЦС в крови и СКФ на его основе у детей раннего возраста.

## Материалы и методы

В отделении патологии раннего детского возраста комплексно обследовано 237 детей в возрасте от рождения до 3 лет, из них 146 мальчиков. Тема и дизайн работы одобрены независимым локальным этическим комитетом. На проведение исследований было получено добровольное информированное согласие родителей.

Дети были распределены на подгруппы в зависимости от возраста жизни, гестационного возраста и массы тела (МТ) при рождении. Заболевания органов мочевой системы исключались на основании нормальных анализов мочи, нормальных показателей мочевины, креатинина крови в анамнезе и на период госпитализации и данных УЗИ. Причиной госпитализации детей в отделение были последствия перинатального поражения центральной нервной системы, неврологические заболевания (детский церебральный паралич, эпилепсия).

Концентрацию ЦС в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов «Human Cystatin C ELISA» («BioVender Laboratory Medicine, Inc.»), СКФ на основе ЦС рассчитывали по формуле Larsson:

$$\text{GFR (ml/min)} = 99,43 \times (\text{CysC})^{-1.5837} [13].$$

*Критерии включения:*

- недоношенные и доношенные дети в возрасте до 3 лет без почечной патологии;
- дети с отсутствием структурных изменений по данным УЗИ почек и мочевого пузыря;
- дети с нормальными показателями в клиническом анализе мочи, нормальным артериальным давлением и диурезом;
- дети с отсутствием симптомов заболеваний почек в анамнезе.

*Критерии исключения:*

- дети до 3 лет с изменениями в анализах мочи, в анамнезе или при обследовании в клинике;
- дети с артериальной гипертензией;
- дети с полиурией и олигурией.

Статистический анализ проведён с использованием программы «StatTech v. 2.5.9» («Статтех»). Соответствие данных нормальному распределению определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В связи с тем что значения большинства показателей подчинялись нормальному распределению, для анализа количественных данных применяли параметрические методы статистического анализа. Данные описывали с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение 3 и более групп выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса–Хауэлла (при неравных дисперсиях). Различия между группами оценивали как значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Содержание ЦС в крови доношенных детей было увеличено в первом полугодии жизни, что свидетельствует о снижении функции почек. Начиная со второго полугодия жизни уровень ЦС в крови уменьшался и оставался постоянным к 1 году и после 1,5 лет жизни детей (табл. 1). Концентрации ЦС в крови у недоношенных были повышены в первом полугодии жизни, снижались к 1,0–1,5 годам и зависели от степени недоношенности: у глубоко недоношенных, рождённых до 28-й недели гестации, уровни ЦС оставались увеличенными по сравнению с их значениями у доношенных и после 1,5 лет жизни.

У недоношенных, рождённых с низкой МТ, концентрация ЦС в крови достигала уровня доношенных детей только к 1,5 г (табл. 2). У рождённых с очень низкой и

экстремально низкой МТ  $< 1000$  г (ЭНМТ) содержание ЦС в крови было повышено по сравнению с уровнем ЦС у доношенных и детей в возрасте 1,5 лет.

Значения СКФ, рассчитанной на основе ЦС, у доношенных детей были уменьшены в первом полугодии жизни, затем увеличивались со второго полугодия, достигая к 1 году жизни показателей, сравнимых с уровнем СКФ у взрослых. Максимальные уровни СКФ у детей достигались в возрасте 1,5 лет (табл. 3). У недоношенных детей, как и у доношенных, СКФ, рассчитанная на основе ЦС, была низкой, затем в первом полугодии жизни увеличивалась с возрастом. Значимых различий в уровне СКФ, рассчитанной на основе ЦС, в зависимости от степени недоношенности нами не установлено. Однако у детей, рождённых глубоко недоношенными (на сроке менее 28 нед), выявлены её особенности: максимальная СКФ достигалась у детей на 2-м году жизни, а у детей в возрасте 1,5 года СКФ снижалась.

У детей, рождённых с МТ  $> 2500$  г, СКФ рассчитанная на основе ЦС, была снижена в первом полугодии жизни, увеличивалась со второго полугодия жизни, достигая максимального уровня после 1,5 лет (табл. 4). У детей, рождённых с  $1000$  г  $<$  МТ  $< 2500$  г, СКФ, рассчитанная по ЦС, также была уменьшена в первом полугодии и увеличивалась с возрастом, достигая максимальных значений у детей старше 1,5 лет. У детей, родившихся ЭНМТ, максимальный уровень СКФ достигался в возрасте до 1,5 лет, но у этих детей в возрасте старше 1,5 лет СКФ снова уменьшалась (различия с детьми, родившимися с нормальной МТ, значимы ( $p = 0,023$ )) (табл. 4).

### Обсуждение

Наибольшее число публикаций о ЦС как об эндогенном биомаркере почечных функций относится к концу

Таблица 1 / Table 1

Изменения содержания ЦС (нг/мл) в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от гестационного возраста,  $M \pm SD$  (95% ДИ)

Changes in the serum cystatin C (ng/ml) level in young children depending on gestational age,  $M \pm SD$  (95% CI)

Группа Group	Возраст, мес Age, months	Гестационный возраст при рождении, нед Gestational age, weeks				$p$
		$< 28$ (I)	28–32 (II)	32–37 (III)	$> 37$ (IV)	
A	0–3 ( $n = 67$ )	1339.03 $\pm$ 407.75 (1170.72–1507.34) $n = 25$	1448.19 $\pm$ 504.48 (1168.82–1727.56) $n = 15$	1356.92 $\pm$ 409.28 (1109.59–1604.24) $n = 13$	1540.06 $\pm$ 699.50 (1136.18–1943.94) $n = 14$	0.646
B	3–6 ( $n = 45$ )	1300.80 $\pm$ 305.02 (1045.80–1555.80) $n = 8$	1279.91 $\pm$ 287.24 (1014.26–1545.57) $n = 7$	1543.91 $\pm$ 582.50 (1233.52–1854.30) $n = 16$	1668.03 $\pm$ 694.15 (1267.24–2068.82) $n = 14$	0.328
C	6–12 ( $n = 45$ )	1149.52 $\pm$ 498.12 (766.63–1532.40) $n = 9$	940.84 $\pm$ 176.43 (846.82–1034.85) $n = 16$	1096.48 $\pm$ 466.83 (737.65–1455.32) $n = 9$	936.18 $\pm$ 216.01 (791.06–1081.29) $n = 11$	0.513
Се	0–12 ( $n = 157$ )	1291.14 $\pm$ 409.19 (1163.62–1418.65) $n = 42$	1203.57 $\pm$ 421.31 (1065.09–1342.05) $n = 38$	1373.97 $\pm$ 519.93 (1203.07–1544.86) $n = 38$	1415.67 $\pm$ 663.50 (1200.59–1630.75) $n = 39$	0,279
D	12–18 ( $n = 35$ )	856.82 $\pm$ 307.73 (572.22–1141.43) $n = 7$	1133.63 $\pm$ 529.67 (643.77–1623.49) $n = 7$	1243.44 $\pm$ 458.02 (860.53–1626.36) $n = 8$	1086.62 $\pm$ 444.45 (818.04–1355.20), $n = 13$	0,412
E	$> 18$ ( $n = 45$ )	1567.52 $\pm$ 1044.28 (471.61–2663.43) $n = 6$	1012.15 $\pm$ 732.50 (520.05–1504.25) $n = 11$	809.39 $\pm$ 295.26 (598.17–1020.60) $n = 10$	741.27 $\pm$ 251.68 (616.12–866.43), $n = 18$	$p_{I-IV} = 0,015$
$p$		$p = 0,115$	$p_{A-C} = 0.036$	$p_{B-E} = 0.003$	$p_{A-E} = 0.007$ $p_{B-C} = 0.014$ $p_{B-E} = 0.002$	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

1990-х – началу 2000-х гг. [14]. У взрослых пациентов было показано отсутствие влияния пола, возраста, роста и МТ на уровень ЦС в крови, что делает его ценным биомаркером почечных функций. Определению преимуществ ЦС по отношению к другим маркерам посвящено

множество исследований, сравнивались значения СКФ, вычисленные на основе ЦС и других маркеров, разные расчётные формулы на основе ЦС [15–18], изучались отношения концентраций ЦС и креатинина в моче в качестве маркеров клубочковой фильтрации [19]. Однако

Таблица 2 / Table 2

Изменения содержания ЦС (нг/мл) в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от МТ при рождении,  $M \pm SD$  (95% ДИ)  
 Changes in the serum cystatin C (ng/ml) in young children depending on birth weight,  $M \pm SD$  (95% CI)

Группа Group	Возраст, мес Age, months	МТ при рождении, г Birth weight, g				p
		< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	
A	0–3 (n = 67)	1386.03 ± 460.40 (1195.98–1576.07) n = 25	1342.70 ± 417.30 (1111.61–1573.80) n = 15	1414.40 ± 474.92 (1074.67–1754.14) n = 10	1497.89 ± 641.11 (1168.26–1827.52) n = 17	0.841
B	3–6 (n = 45)	1305.82 ± 366.73 (920.96–1690.68) n = 6	1275.48 ± 263.65 (998.79–1552.17) n = 6	1399.13 ± 431.09 (1150.23–1648.03) n = 14	1702.38 ± 695.11 (1367.34–2037.41) n = 19	0.192
C	6–12 (n = 45)	973.81 ± 260.43 (756.08–1191.53) n = 8	1086.63 ± 456.79 (779.76–1393.51) n = 11	1054.45 ± 319.45 (851.48–1257.42) n = 12	940.61 ± 302.65 (765.86–1115.35) n = 14	0.708
Ce	0–12 (n = 157)	1289.13 ± 437.29 (1147.38–1430.88) n = 39	1242.07 ± 413.34 (1093.05–1391.10) n = 32	1288.48 ± 432.78 (1142.05–1434.91) n = 36	1419.56 ± 659.31 (1232.18–1606.93) n = 50	0.412
D	12–18 (n = 35)	859.36 ± 374.34 (394.56–1324.17) n = 5	1165.01 ± 472.77 (769.76–1560.25) n = 8	1174.70 ± 499.47 (712.76–1636.64) n = 7	1077.80 ± 438.14 (835.17–1320.43) n = 15	0.624
E	> 18 (n = 45)	1654.83 ± 970.04 (636.84–2672.82) n = 6	989.10 ± 816.20 (361.7–1616.49) n = 9	776.54 ± 251.53 (543.91–1009.16) n = 7	769.95 ± 271.97 (652.34–887.56) n = 23	$p_{I-III} = 0.028$ $p_{I-IV} = 0.005$
p		$p = 0.42$	$p = 0.52$	$p_{A-E} = 0.021$ $p_{B-E} = 0.015$	$p_{A-C} = 0.030$ $p_{A-E} = 0.002$ $p_{B-C} = 0.002$ $p_{B-D} = 0.025$ $p_{B-E} = 0.001$	

Таблица 3 / Table 3

Изменения СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), рассчитанной по формуле Ларссона, у детей раннего возраста в зависимости от гестационного возраста,  $M \pm SD$  (95% ДИ)  
 Changes in the glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), calculated on the basis of the serum concentration of cystatin C according to the Larsson formula, in young children, depending on gestational age,  $M \pm SD$  (95% CI)

Группа Group	Возраст, мес Age, months	Гестационный возраст при рождении, нед Gestational age, weeks				p
		< 28 (I)	28–32 (II)	32–37 (III)	> 37 (IV)	
A	0–3 (n = 67)	78 ± 48 (58–98) n = 25	78 ± 78 (35–121) n = 15	73 ± 34 (52–93) n = 13	70 ± 43 (45–95) n = 14	0.969
B	3–6 (n = 45)	72 ± 24 (52–92) n = 8	74 ± 30 (46–103) n = 7	63 ± 29 (47–78) n = 16	64 ± 51 (34–93) n = 14	0.864
C	6–12 (n = 45)	106 ± 59 (60–152) n = 9	117 ± 37 (98–137) n = 16	119 ± 73 (62–175) n = 9	122 ± 44 (92–152) n = 11	0.918
Ce	0–12 (n = 157)	83 ± 48 (68–98) n = 42	94 ± 58 (75–113) n = 38	79 ± 49 (63–95) n = 38	83 ± 52 (66–99) n = 39	0.626
D	12–18 (n = 35)	159 ± 98 (68–249) n = 7	119 ± 78 (46–191) n = 7	89 ± 49 (49–130) n = 8	113 ± 61 (76–150) n = 13	0.323
E	> 18 (n = 45)	87 ± 69 (14–159) n = 6	150 ± 80 (96–204) n = 11	162 ± 109 (84–240) n = 10	194 ± 90 (149–238) n = 18	0.100
p		$p_{A-D} = 0.017$ $p_{B-D} = 0.044$	$p_{A-E} = 0.049$	$p_{A-E} = 0,027$ $p_{B-E} = 0,006$	$p_{A-E} = 0.001$ $p_{B-C} = 0.041$ $p_{B-E} = 0.001$ $p_{D-E} = 0.043$	

Таблица 4 / Table 4

Изменения СКФ (мл/мин/1,73 мм<sup>2</sup>), рассчитанной по формуле Ларссона, у детей раннего возраста в зависимости от МТ при рождении,  $M \pm SD$  (95% ДИ)

Changes in the glomerular filtration rate (ml/min/1,73 mm<sup>2</sup>) calculated on the basis of the serum concentration of cystatin C according to the Larsson formula, in young children, depending on body weight at birth,  $M \pm SD$  (95% CI)

Группа Group	Возраст, мес. Age, months	МТ при рождении, г Birth weight, g				p
		< 1000 (I)	1000–1500 (II)	1500–2500 (III)	> 2500 (IV)	
A	0–3 (n = 67)	76 ± 49 (56–96) n = 25	83 ± 76 (41–125) n = 15	72 ± 39 (44–100) n = 10	70 ± 39 (50–90) n = 17	0.913
B	3–6 (n = 45)	74 ± 32 (41–108) n = 6	73 ± 26 (46–101) n = 6	67 ± 24 (53–81) n = 14	61 ± 47 (39–84) n = 19	0.841
C	6–12 (n = 45)	118 ± 52 (75–161) n = 8	111 ± 54 (75–147) n = 11	104 ± 40 (79–130) n = 12	130 ± 57 (97–163) n = 14	0.618
Ce	0–12 (n = 157)	84 ± 49 (68–100) n = 39	91 ± 62 (68–113) n = 32	81 ± 37 (68–93) n = 36	83 ± 55 (68–99) n = 50	0.886
D	12–18 (n = 35)	170 ± 118 (24–316) n = 5	100 ± 51 (57–143) n = 8	108 ± 75 (39–177) n = 7	115 ± 61 (81–148) n = 15	0.361
E	> 18 (n = 45)	66 ± 39 (25–106) n = 6	165 ± 82 (102–228) n = 9	160 ± 114 (55–265) n = 7	186 ± 90 (148–225) n = 23	$p_{I-IV} = 0.023$
p		$p_{A-D} = 0.012$ $p_{D-E} = 0.030$	$p_{A-E} = 0.034$	$p_{A-E} = 0.027$ $p_{B-E} = 0.01$	$p_{A-C} = 0.022$ $p_{A-E} = 0.001$ $p_{B-C} = 0.009$ $p_{B-E} = 0.001$ $p_{D-E} = 0.042$	

большое число исследований было проведено у пациентов с различными формами патологии почек и у больных с трансплантированной почкой [20]. Данных об изменениях концентраций ЦС в крови и СКФ, вычисленной по формуле на основе ЦС, у детей без заболеваний почек гораздо меньше [13].

Единого представления о референсных значениях содержания ЦС в крови у детей без патологии почек пока нет в связи с различиями при разделении на возрастные группы и разными методами определения ЦС, разными формулами при подсчёте СКФ, разными статистическими методами, различиями в зависимости от лаборатории, где исследование выполнялось [21]. При анализе уровней ЦС у недоношенных и детей раннего возраста степень недоношенности, как правило, не учитывалась и оказывалась различной в разных исследованиях [2]. Более того, именно у глубоко недоношенных детей был установлен высокий риск развития острого повреждения почек, для раннего выявления которого особенно значима высокая чувствительность ЦС [22]. У детей с различными формами патологии почек преимущества ЦС перестали быть бесспорными после выявления зависимости чувствительности этого показателя от уровня СКФ: при измерении СКФ меньше 60 мл/мин уровень СКФ, посчитанный по разным формулам, наилучшим образом совпадает с измеренной фильтрацией [10].

В нашей работе была поставлена задача определить наличие зависимости изменений концентраций сывороточного ЦС от возраста и МТ детей раннего возраста без патологии почек в сочетании с анализом изменений СКФ, рассчитанной по формуле на основе ЦС. Нами вы-

делены группы детей раннего возраста по степени недоношенности и дефициту МТ при рождении.

Установленное нами повышение сывороточных концентраций ЦС у детей в возрасте до 3 мес и их снижение у детей в возрасте 12–18 мес согласуется с данными о сниженной фильтрационной функции почек у новорождённых и постепенном её повышении к 2 годам у доношенных детей. У недоношенных снижение уровня ЦС в крови происходит медленнее, чем у доношенных, и зависит от степени недоношенности: у родившихся ранее 28 нед гестации уровень ЦС остаётся повышенным и после 18 мес. Уровень ЦС в крови у детей зависит и от МТ при рождении, оставаясь повышенным и после 1,5 лет у родившихся с очень низкой МТ и ЭНМТ.

У недоношенных детей раннего возраста СКФ, рассчитанная по формуле на основе сывороточного ЦС, снижена при рождении, не зависит от степени недоношенности, остаётся сниженной в первом полугодии жизни, начинает расти с возрастом, практически достигая к 1 году уровня фильтрации у взрослых. Дети, рождённые до 28 нед, отличаются от рождённых на других сроках гестации: максимальные значения СКФ достигаются у них к 1,5 годам, тогда как у рождённых на более поздних сроках гестации — после 1,5 лет. Более того у рождённых до 28 нед гестации СКФ после 1,5 лет снижается. В возрасте после 1,5 лет СКФ у рождённых с МТ < 1000 г была ниже по сравнению с СКФ у рождённых с МТ > 2500 г.

Установленные нами закономерности позволяют заключить, что, в отличие от взрослых, у детей раннего возраста уровень ЦС и СКФ, рассчитанная на его

основе, зависят от возраста, на эти показатели у детей могут также влиять глубокая недоношенность и очень низкая МТ и ЭНМТ при рождении. Можно полагать, что изменения СКФ с возрастом у детей, рождённых до 28 нед гестации, и с ЭНМТ объясняется гиперфилтацией после рождения, связанной с незрелостью структур и уменьшением количеством нефронов, что приводит к нарушению функции почек уже после 1,5 лет. Известно, что теория гиперфилтации обсуждается в качестве фактора риска развития хронических форм патологии почек у взрослых, родившихся с низкой МТ [23].

По изложенным выше причинам возможности сравнения полученных нами данных с ранее опубликованными ограничены. Ранее на основании определения динамики уровней ЦС крови и изменений СКФ, рассчитанной по формуле на его основе, было показано, что недоношенные дети, рождённые с очень низкой МТ, имеют сниженную функцию почек, возрастающую к 3 годам, но не достигают уровней у детей, рождённых с более высокой МТ [24]. Более того, сопоставления с динамикой артериального давления у этих же детей позволили авторам косвенно подтвердить гиперфилтацию у глубоко недоношенных детей. Заметим, что взрослые пациенты со сниженной МТ имеют повышенную СКФ, рассчитанную по формуле на основе креатинина и ЦС, по сравнению с измеренной СКФ [25].

Из имеющихся публикаций наиболее близкими к результатам нашего исследования оказались исследования А. Harmoinen и соавт. [2], прежде всего в связи с отбором пациентов (обследовались дети без патологии почек, разных возрастных групп, в том числе раннего возраста, доношенные и недоношенные), использованием сравнимых лабораторных методов. Сделаны выводы о зависимости ЦС у детей от возраста и влиянии степени доношенности. В отличие от этих авторов, нам удалось установить зависимость изменений концентраций ЦС в крови от МТ при рождении и определить динамику уровней ЦС в крови детей на 1-м году жизни. Важно, что установленные нами закономерности изменений уровня ЦС в крови и динамики СКФ у детей раннего возраста соответствуют представлениям о снижении функции почек у детей по сравнению со взрослыми, сложившимся при изучении СКФ как на основе ЦС, так и при использовании других методов [26].

### Выводы

1. Концентрации ЦС в крови детей раннего возраста зависят от возраста жизни, гестационного возраста, МТ при рождении, отображая динамику почечных функций в постнатальном и последующих периодах.

2. Полученные нами показатели ЦС сыворотки крови предлагаются в качестве нормальных значений для детей раннего возраста, родившихся на разных сроках гестации и с разной МТ.

3. СКФ, рассчитанная на основе ЦС по формуле Larsson, снижена у доношенных детей в первом полугодии жизни, достигает уровня клубочковой фильтрации у взрослых к 1 году и максимальных значений после 1,5 лет.

4. У недоношенных, рождённых с ЭНМТ, СКФ остаётся сниженной в возрасте после 1,5 лет, что является следствием меньшего количества сформировавшихся

нефронов и представляет собой фактор риска развития хронической болезни почек в последующей жизни.

### Литература

(п.п. 1, 2, 6–22, 24–26 см. References)

3. Ситникова В.П., Пашкова Ю.В., Попова И.Н. Использование нового маркера для определения скорости клубочковой фильтрации цистатина С в педиатрической практике. *Нефрология*. 2013; 17(3): 75–9. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-3-75-79>
4. Михалева Л.Л., Золотавина М.Л., Хаблюк В.В. Цистатин С – надежный биохимический индикатор нарушения фильтрационной функции почек у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; (5): 24.
5. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Дегтярева О.А. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор цистатин С. *Нефрология*. 2005; 9(3): 16–27. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-16-27>
23. Сафина А.И., Абдулина Г.А., Даминова М.А. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(5): 166–73. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173>

### References

1. Andersen T.B., Eskild-Jensen A., Frøkiaer J., Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(5): 929–41. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0991-y>
2. Harmoinen A., Ylinen E., Ala-Houhala M., Janas M., Kaila M., Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 15(1-2): 105–8. <https://doi.org/10.1007/s004670000421>
3. Sitnikova V.P., Pashkova Yu.V., Popova I.N. Using of new marker of glomerular filtration rate evaluation cystatin C in pediatric patients. *Nefrologiya*. 2013; 17(3): 75–9. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-3-75-79> (in Russian)
4. Mikhaleva L.L., Zolotavina M.L., Khablyuk V.V. Cystatin C as the reliable biochemical indicator of kidneys filtration function disturbances in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; (5): 24. (in Russian)
5. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Esayan A.M., Kucher A.G., Degtyareva O.A. The problem of assessment of glomerular filtration rate in modern nephrology: a new indicator – cystatin C. *Nefrologiya*. 2005; 9(3): 16–27. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-16-27> (in Russian)
6. Piepsz A., Colarinha P., Gordon I., Hahn K., Olivier P., Sixt R., et al. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28(3): BP31–6.
7. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitz A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 1987; 34(3): 571–90. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36251-4](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36251-4)
8. Rauf S., Akbar H. A simple estimation of glomerular filtration rate in children. *Paediatrica Indonesiana*. 2002; 42(9-10): 193–6. <https://doi.org/10.14238/PI42.5.2002.193-6>
9. Zappitelli M., Parvex P., Joseph L., Paradis G., Grey V., Lau S., et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48(2): 221–30. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2006.04.085>
10. Sharma A.P., Yasin A., Garg A.X., Filler G. Diagnostic accuracy of cystatin C-based eGFR equations at different GFR levels in children. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(7): 1599–608. <https://doi.org/10.2215/CJN.101611>
11. Harer M.W., Askenazi D.J., Boohaker L.J., Carmody J.B., Griffin R.L., Guillet R., et al. Association between early caffeine citrate administration and risk of acute kidney injury in preterm neonates results from the AWAKEN study. *JAMA Pediatr.* 2018; 172(6): e180322. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0322>
12. Tangri N., Inker L.A., Tighiouart H., Sorensen E., Menon V., Beck G., et al. Filtration markers may have prognostic value independent of glomerular filtration rate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(2): 351–9. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070663>

13. Shin J.E., Lee S.M., Eun H.S., Park M.S., Park K.I., Namgung R. Usefulness of serum cystatin C to determine the dose of vancomycin in neonate. *Korean J. Pediatr.* 2015; 58(11): 421–6. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.11.421>
14. Hojs R., Sevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21(7): 1855–62. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl073>
15. Hoek F.J., Frits A.W., Raymond T.K. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18(10): 2024–31. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg349>
16. Larsson A., Palm M., Hansson L., Axelsson O. Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89(7): 939–44. <https://doi.org/10.3109/00016341003739559>
17. Grubb A., Nyman U., Björk J., Lindström V., Rippe B., Sterner G., et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin. Chem.* 2005; 51(8): 1420–31. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051557>
18. Salvador C.L., Tøndel C., Rowe A.D., Bjerre A., Brun A., Brackman D., et al. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine – and cystatin C-based equations. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34(2): 301–11. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4067-3>
19. Uchida K., Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 323(1-2): 121–8. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(02\)00177-8](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00177-8)
20. Safaei-Asl A., Enshaei M., Heydarzadeh A., Maleknejad S. Correlation between cystatin C-based formulas, Schwartz formula and urinary creatinine clearance for glomerular filtration rate estimation in children with kidney disease. *J. Renal. Inj. Prev.* 2016; 5(3): 157–61. <https://doi.org/10.15171/jrip.2016.33>
21. Filler G., Bokenkamp A., Hofmann W., Le Bricon T., Martinez-Bru C., Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin. Biochem.* 2005; 38(1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.09.025>
22. Krawczeski C.D., Vandevoorde R.G., Kathman T., Bennett M.R., Woo J.G., Wang Y., et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(9): 1552–7. <https://doi.org/10.2215/CJN.02040310>
23. Safina A.I., Abdulina G.A., Daminova M.A. Formation renal function in children born prematurely. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61(5): 166–73. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-166-173> (in Russian)
24. Frankfurt J.A., Duncan A., Heyne R., Rosenfeld C. Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1-3 years of age. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27(12): 2285–91. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2265-y>
25. Fan L., Inker L.A., Rossert J., Froissart M., Rossing P., Mauer M., et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29(6): 1195–203. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft509>
26. Finney H., Newman D., Gruber W., Merie P., Price C. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle – enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin. Chem.* 1997; 43(6 Pt. 1): 1016–22. <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.6.1016>

**Сведения об авторах:**

**Казакова Клавдия Александровна**, канд. мед. наук, зав. отд-нием патологии раннего детского возраста, kazakova.ka@nczd.ru; **Черников Владислав Владимирович**, канд. мед. наук, начальник методического аккредитационно-симуляционного центра, chernikov@nczd.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Жужула Анастасия Андреевна**, мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, zhuzhula.aa@nczd.ru; **Алябьева Наталья Михайловна**, канд. мед. наук, зав. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, aliabeva.nm@nczd.ru; **Цыгин Алексей Николаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. нефрологическим отделением, tsygin@nczd.ru