

Динамика содержания цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови у детей с лимфомами

Е.А. Рябова^{1,3}, Т.Л. Настаушева^{1,2}, Е.А. Гревцева^{1,3}, Д.В. Василенко¹,
Н.Б. Юдина³, М.С. Адуев¹, Г.Г. Волосовец^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
ул. Студенческая, д. 10, Воронеж 394036, Россия

² БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», корпус №1,
ул. Бурденко, д. 1, Воронеж 394024, Россия

³ БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», корпус №2,
ул. Ломоносова, д. 114, Воронеж 394087, Россия

Dynamics of cystatin C and serum interleukin-18 level in children with lymphoma

Е.А. Ryabova^{1,3}, Т.Л. Nastausheva^{1,2}, E. A. Grevtseva^{1,3}, D.V. Vasilenko¹,
N. B. Yudina³, M.S.Aduev¹, G.G. Volosovets^{1,2}

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, 10 Student Str., Voronezh,
394036 Russian Federation

² Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, Bld. 1, 1 Burdenko Str., Voronezh,
394024 Russian Federation

³ Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, Bld. 2, 114 Lomonosov Str., Voronezh,
394087 Russian Federation

Ключевые слова: цистатин С, интерлейкин-18, дети, лимфома

Целью нашего исследования было определение наряду с известными маркерами ОПП: креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), исследование уровня цистатина С и интерлейкина-18 на трех этапах стационарного наблюдения детей с лимфомами: при первичном поступлении ребенка в стационар, на фоне интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) и после окончания терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 пациентов с впервые диагностированной лимфомой за период с 01.2008 по 01.2014 гг.

Результаты. Уровень креатинина сыворотки крови у детей с лимфомами на фоне химиотерапии составил в среднем $0,88 \pm 0,19$ мг/% был достоверно выше, чем до начала и после окончания интенсивной терапии. Уровень цистатина С крови до начала терапии у детей в общей группе составил $0,92 \pm 0,22$ мг/л, на фоне ПХТ он увеличился до $1,36 \pm 0,48$ мг/л, и сохранялся на уровне $1,30 \pm 1,10$ мг/л после окончания интенсивной терапии. Средний уровень ИЛ-18 в сыворотке крови у пациентов с лимфомами до начала терапии составил $525,02 \pm 106,44$ пг/мл, с увеличением на фоне ПХТ до $963 \pm 196,14$ пг/мл, с последующим снижением до $759 \pm 277,63$ пг/мл в период ремиссии основного заболевания.

Заключение. Таким образом, нами выявлено повышение уровня цистатина С и интерлейкина-18 у детей с лимфомами на фоне интенсивной полихимиотерапии, по сравнению с периодами до начала и после окончания лечения. Данные показатели, возможно, использовать для прогнозирования развития токсического ОПП.

Aim. The purpose of our research was the determination of cystatin C (CysC) and interleukin-18 level alongside with the known AKI markers: serum creatinine, GFR, examination at three-stages of treatment of inpatient children with lymphomas: at original admission of a child to the inpatient department, on the background of intensive polychemotherapy and upon the completion of therapy.

Адрес для переписки: Рябова Евгения Анатольевна

Телефон: +7 (473) 253-92-67 E-mail: Fenichca@yandex.ru

Materials and methods. 40 patients with newly diagnosed lymphoma in the period from 01/2008 till 01/2014 were included into the study.

Results. The serum creatinine level for children with lymphomas at the background of chemotherapy averaged 0.88 ± 0.19 mg%, and was significantly higher than before the start and after the completion of intensive therapy. The level of CysC in blood before the therapy was 0.92 ± 0.22 mg/l. At the background of intensive treatment it increased to 1.36 ± 0.48 mg/l, and remained at the level of 1.30 ± 1.10 mg/l when the intensive therapy was completed. The average level of interleukin-18 in serum of patients with lymphomas was 525.02 ± 106.44 pg/ml before therapy. At the background of intensive therapy it increased to 963 ± 196.14 pg/ml with the subsequent decrease to 759 ± 277.63 pg/ml during the period of remission of the main disease.

Conclusion. Thus, we have detected an increase in CysC and interleukin-18 levels for children with lymphomas at the background of intensive polychemotherapy compared to the periods before and after the treatment. These indicators could be used for prediction of development of toxic AKI.

Key words: *cystatin C, Interleukin-18, children, lymphoma*

Цистатин С (CysC) – протеин с молекулярной массой 13.36 kDa, состоит из 120 аминокислот и синтезируется в виде пребелка с 26 остатками сигнального пептида [18].

Цистатин С как новый маркер оценки скорости клубочковой фильтрации впервые был представлен в 1985 г. [21]. Его продукция считается мало зависящей от мышечной массы, роста, пола, возраста, за исключением первого года жизни. Проведенные исследования выявили, что высокие уровни цистатина С при рождении и в первый год постепенно снижаются и остаются относительно стабильными до 50 лет [19, 20, 23].

Цистатин С рассматривается с позиций самого точного эндогенного маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ), он признается также как показатель острого повреждения канальцев при токсических нефропатиях [17, 30].

По данным Blufprand H.N. и соавт., цистатин С позволяет более надежно выявлять умеренные нарушения функции почек, чем сывороточный креатинин у детей со злокачественными опухолями [11].

Комарова О.В. при обследовании 105 детей с ХБП показала, что цистатин С может служить более ранним маркером снижения фильтрационной функции почек у детей с негломерулярной патологией без гиперазотемии [2].

Цитокин **интерлейкин-18 (IL-18)** – провоспалительный цитокин, впервые обнаружен в 1989 г., в качестве IFN- γ индуцирующего фактора, принадлежащий к семейству IL-1 [13, 16]. IL-18 – внутриклеточный цитокин, под действием нефротоксических агентов и ишемии, после активации цистеин протеазой и каспазой-1 в проксимальных канальцах, преобразуется в активную форму, выделяется с мочой. По данным литературы IL-18 может являться прогностическим маркером тяжести состояния и смертности на момент постановки диагноза ОПП [15, 17, 26, 28].

Так же IL-18 представляет собой одну из последних областей интереса как биомаркер токсичности при применении различных лекарственных средств [12].

В связи с этим **целью** нашего исследования было определение динамики содержания цистатина С и IL-18 в сыворотке крови у детей с лимфомами, на трех этапах стационарного наблюдения (до, на фоне и после проведения интенсивной полихимиотерапии).

Пациенты и методы

В исследование включено 40 пациентов, с впервые установленным диагнозом «лимфома» в возрасте от 3,4 до 17,5 лет; медиана возраста составила $11,5 \pm 4,7$ лет. Среди детей было 17 девочек (42,5%) и 23 мальчика (57,5%).

Пациенты были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 28 (70%) детей, с лимфомой Ходжкина (ЛХ), в возрасте от 4,7 до 17,5 лет (в среднем – $12,9 \pm 4,7$ лет). Диагноз ЛХ устанавливали на основании гистологического исследования биопсийного материала. Инициальное стадирование лимфомы Ходжкина проводилось в соответствии с Международной клинической классификацией (Ann-Arbor, 1971 г.) [8]. Диагностированы следующие стадии заболевания: II – у 12 детей (42,8%), III – у 11 пациентов (39,3%), IV – у 5 больных (17,5%). Симптомы интоксикации (по классификации – «В») в дебюте ЛХ имели место у 19 (67,9%) человек. Лечение детей с лимфомой Ходжкина проводилось преимущественно по протоколу DAL-ND – 90: мальчикам проводили 2 индукционных цикла ОЕРА, девочкам – ОРРА, с последующей консолидацией циклами СОРР. Так же лечение проводилось по протоколу – DAL-GPON-2002 и схемам АВВД, ВЕАСОРР.

Во вторую группу были включены 12 детей (30%) с неходжкинской лимфомой (НХЛ), в возрасте от 3,4 до 17,1 лет (в среднем – $8,4 \pm 4,5$ лет). Распределение по стадиям НХЛ устанавливалось в соответствии с классификацией S.Murphy [1]: II стадия диагностирована у 7 детей (58,4%) (IIR – у 1 больного, INR – у 6 пациентов), III стадия – у 4 больных (33,3%), IV стадия установлена у 1 пациента (8,3%). Выявлены следующие гистологические

варианты НХЛ: лимфома Беркитта – у 8 (66,6%) больных, анапластическая крупноклеточная лимфома – у 2 (16,7%) детей, Т-клеточная-лимфобластная лимфома – у 2 (16,7%) пациентов. Наиболее частой локализацией опухолевого процесса при лимфоме Беркитта были органы и/или лимфатические узлы брюшной полости у 7 (87,5%) из 8 пациентов. Лечение детей с НХЛ осуществлялось по протоколам группы БФМ – для В-клеточных НХЛ, не-В-НХЛ (лимфобластных) и анапластической Т-крупноклеточной лимфомы [6, 7].

Перед началом лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, визуализирующие методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости, почек, РКТ органов грудной и брюшной полости). С целью уточнения основного диагноза проведено морфологическое исследование костного пунктата, трепанобиоптата (при ЛХ), биоптата лимфатических узлов, гистологическое исследование субстрата опухоли, цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое/иммуногистохимическое исследования.

Необходимо отметить, что никто из обследуемых больных ранее не наблюдался по поводу заболеваний мочевой системы.

Оценка результатов обследования больных проводилась на трех этапах пребывания больного в стационаре: при поступлении ребенка – до начала полихимиотерапии, на фоне интенсивной полихимиотерапии и после окончания интенсивной терапии, преимущественно в период ремиссии.

Уровень креатинина сыворотки измерялся кинетическим методом Яффе. Скорость клубочковой фильтрации определялась расчетными методами по формулам Schwartz G.J. [1976, 2009]; Grubb A. и соавт. [2005]; Zappitelli M. и соавт. [2005, 2006] Bouvet Y. и соавт. [2006]. Количественное определение цистатина С и IL-18 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки «Statistica 6.1». Среднее значение представлено совместно со стандартным или среднеквадратичным отклонением (СКО). Графическое представление результатов статистического анализа осуществлялось с использованием блоковых графиков (диаграмм размаха) для отражения пара-

метров положения (среднего значения или медианы) и параметров рассеивания (СКО, верхней и нижней квантили, минимального и максимального значения в выборке). Для выявления значимых различий между зависимыми группами использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения каждого из исследуемых параметров на разных этапах пребывания больных в стационаре был использован двухмерный дисперсионный анализ по Фридману (непараметрический ANOVA повторных измерений).

Полученные результаты и обсуждение

В данном исследовании установлено достоверное повышение уровня **креатинина** сыворотки крови у всех больных на этапе проведения полихимиотерапии, по сравнению с периодами до начала лечения и после окончания интенсивной терапии (в период ремиссии у большинства детей). Значимое увеличение отмечалось во всех исследуемых группах (рис. 1, 2, 3). Уровень креатинина сыворотки до начала терапии в общей группе больных составил $0,69 \pm 0,16$ мг%, на фоне интенсивного лечения зафиксировано достоверное его повышение до $0,88 \pm 0,19$ мг%. После окончания интенсивной терапии показатели креатинина вновь снизились до уровня $0,70 \pm 0,26$ мг% (рис. 1). У детей с лимфомой Ходжкина на момент поступления в стационар среднее значение уровня креатинина составило $0,73 \pm 0,14$ мг%. На фоне блоков полихимиотерапии средний уровень креатинина повысился до $0,90 \pm 0,2$ мг% ($p < 0,05$). На момент завершения интенсивной терапии средний уровень креатинина снизился до нормальных значений и составил $0,68 \pm 0,15$ мг% (рис. 2). У детей с неходжкинскими лимфомами до начала химиотерапии уровень креатинина составлял

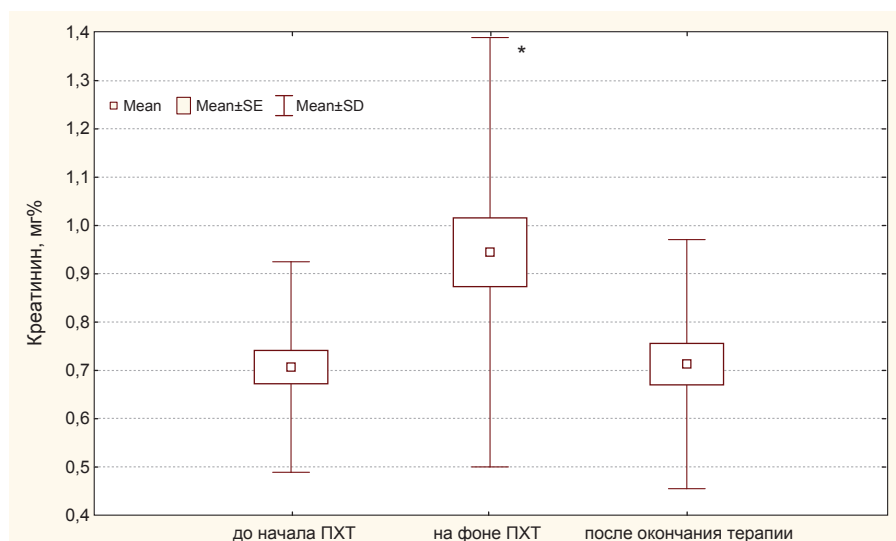


Рис. 1. Уровень креатинина в сыворотке (мг %) у детей с лимфомами (общая группа)

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии.

0,57±0,16 мг%. На фоне проведения интенсивных блоков полихимиотерапии уровень креатинина повысился в среднем до 1,0±0,25 мг%. После завершения лечения уровень креатинина составил в среднем 0,79±0,45 мг% (рис. 3).

Мы установили, что уровень цистатина С крови до начала терапии у детей в общей группе больных с лимфомами составил 0,92±0,22 мг/л; на фоне интенсивного лечения он увеличился до 1,36±0,48 мг/л, но без достоверных различий. После окончания интенсивной терапии показатели цистатина С в крови сохранялись на уровне 1,30±1,10 мг/л и практически соответствовали периоду интенсивной терапии (рис. 4).

Уровень цистатина С крови в группе детей с ЛХ до лечения в среднем составил 0,90±0,27 мг/л; на фоне терапии он увеличился до 1,53±0,56 мг/л ($p<0,05$). В первый месяц после окончания лечения получено достоверное снижение уровня цистатина С до 0,89±0,34 мг/л ($p<0,05$), по сравнению с периодом проведения химиотерапии. В период стойкой ремиссии по основному заболеванию уровень цистатина С оставался в пределах нормальных значений у всех пациентов и не превышал в среднем 0,88±0,14 мг/л (рис. 5).

У детей с неходжкинскими лимфомами средний уровень цистатина С до начала терапии составил 0,95±0,14 мг/л; на фоне терапии он увеличился до 1,16±0,29 мг/л, в первый месяц без применения интенсивного лечения продолжалось некоторое нарастание уровня цистатина С, который составил 1,78±1,48 мг/л (рис. 6). Значимое повышение уровня цистатина С в группе детей с НХЛ после окончания

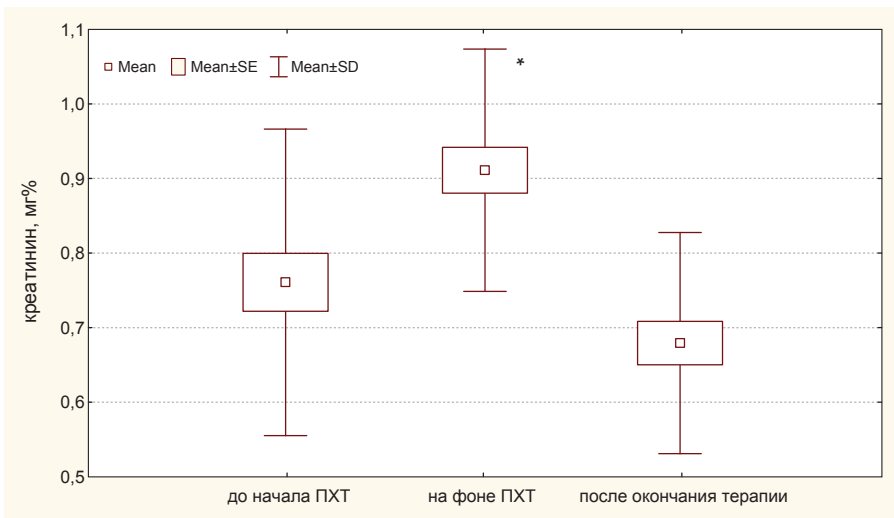


Рис. 2. Уровень креатинина в сыворотке (мг%) у детей с лимфомой Ходжкина
Примечание: * – достоверные различия ($p<0,05$) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии.

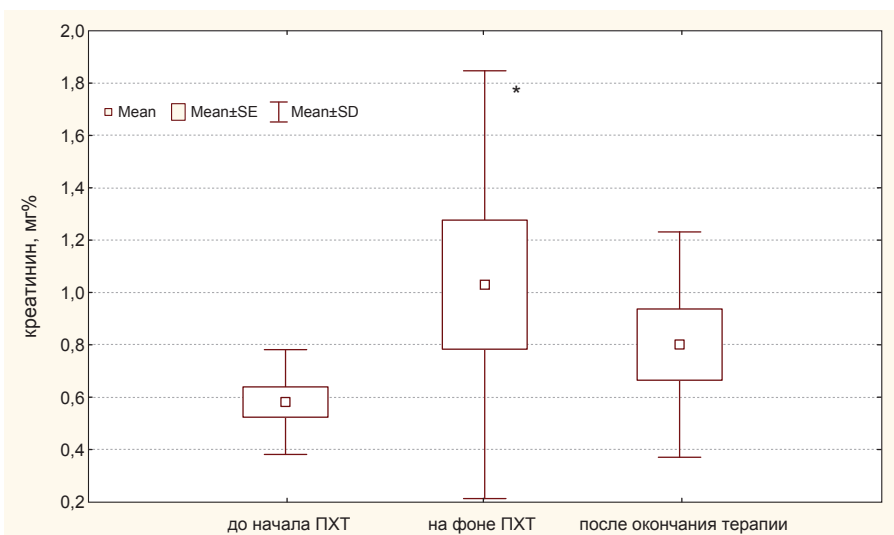


Рис. 3. Уровень креатинина в сыворотке (мг%) у детей с неходжкинской лимфомой
Примечание: * – достоверные различия ($p<0,05$) по сравнению с исследованием до начала и после окончания терапии.

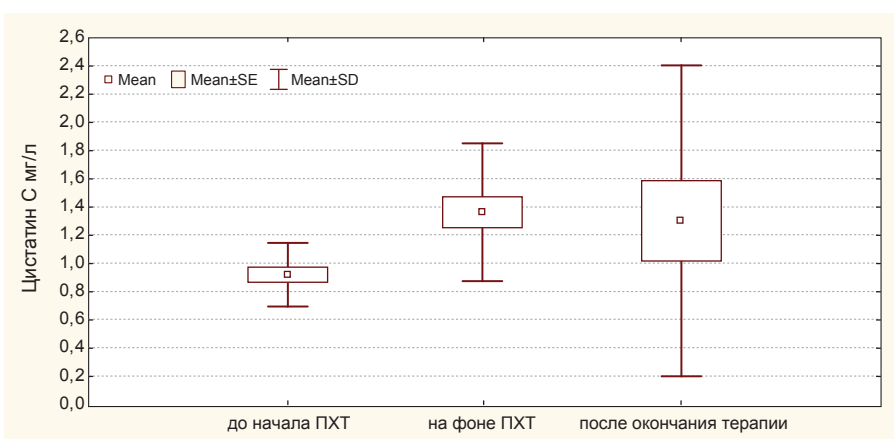


Рис. 4. Уровень Цистатина С в сыворотке (мг/л) у детей с лимфомами (общая группа)

терапии было особенно заметно у 3 пациентов: у 2-х на фоне инфекционного процесса и у 1-го на фоне полиорганной недостаточности с развитием острого повреждения почек. У данного больного уровень цистатина С в сыворотке крови повышался до 5,03 мг/л. При дальнейшем наблюдении за пациентами в период ремиссии по основному заболеванию уровень цистатина С сыворотки не превышал $1,01 \pm 0,27$ мг/л (рис. 6).

Нами проводилось сравнение концентрации интерлейкина-18 (ИЛ-18) в сыворотке крови пациентов с лимфомами на трех этапах стационарного наблюдения. Установлено, что средний уровень ИЛ-18 в сыворотке крови в общей группе пациентов с лимфомами до начала терапии составил $525,02 \pm 106,44$ пг/мл; на фоне интенсивной терапии он увеличился до $963 \pm 196,14$ пг/мл. После окончания терапии отмечено снижение уровня ИЛ-18 до $759 \pm 277,63$ пг/мл (рис. 7).

В группе детей с лимфомой Ходжкина до начала терапии уровень ИЛ-18 в крови составил $680,19 \pm 152,87$ пг/мл; на фоне интенсивной терапии он еще значительно повысился и составил $1060,65 \pm 322,06$ пг/мл, что было достоверно выше ($p < 0,05$) инициальных значений. При определении в крови ИЛ-18 у детей с доказанной ремиссией основного заболевания после окончания терапии установлено, что значения данного биомаркера стремительно снизились, средний уровень его составил $443,21 \pm 151,37$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 8).

В группе детей с неходжкинскими лимфомами до начала терапии концентрация ИЛ-18 в сыворотке крови составила $281,6 \pm 71,61$ пг/мл;

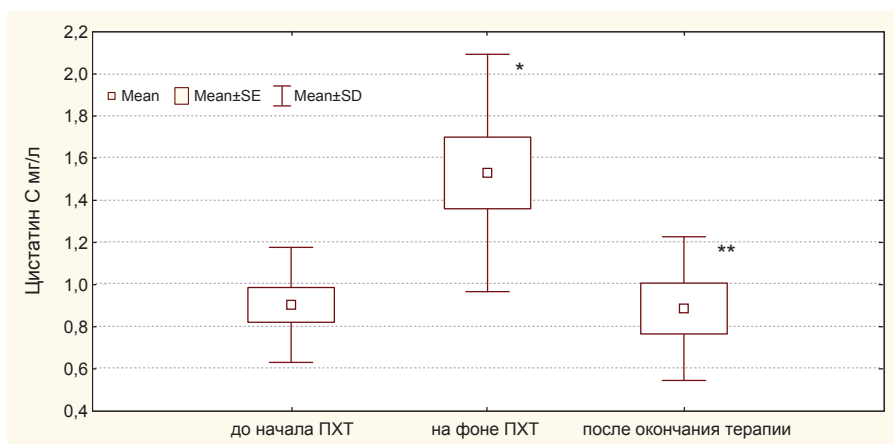


Рис. 5. Уровень Цистатина С в сыворотке (мг/л) у детей с лимфомой Ходжкина

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала и ** – после окончания ПХТ.

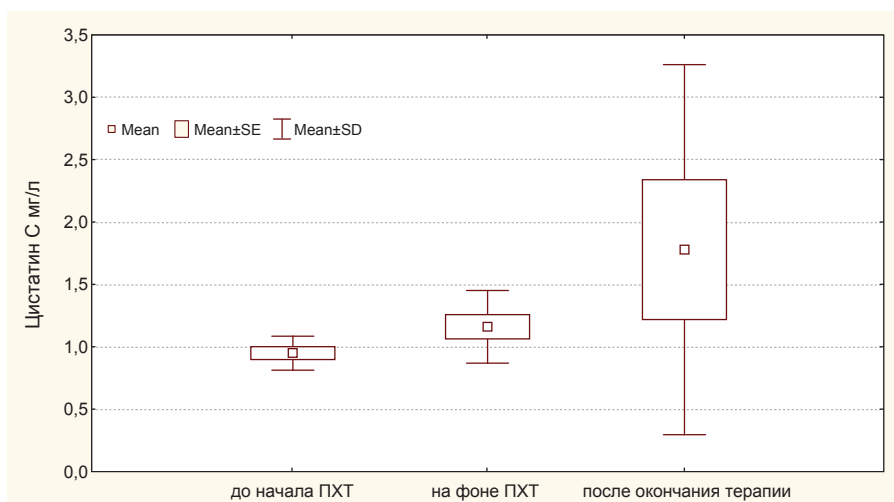


Рис. 6. Уровень Цистатина С в сыворотке (мг/л) у детей с неходжкинской лимфомой

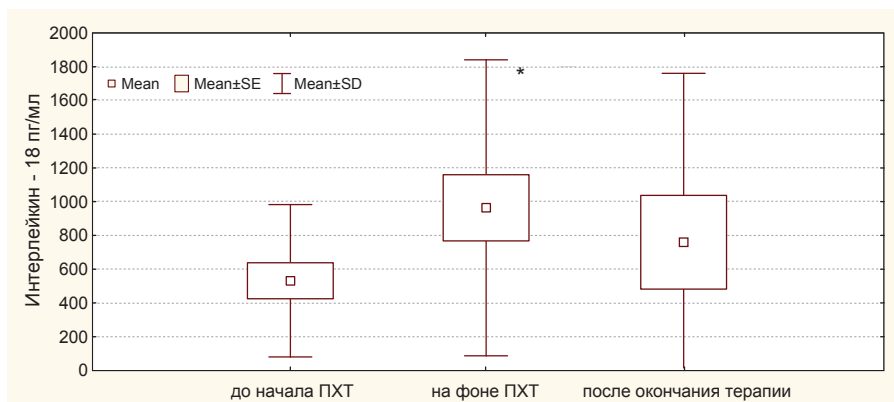


Рис. 7. Уровень ИЛ-18 в сыворотке (пг/мл) у детей с лимфомами (общая группа)

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала ПХТ

нарастание уровня IL-18 отмечено на фоне терапии до $845,4 \pm 203,45$ пг/мл. После окончания терапии концентрация IL-18 сохранялась высокой и составила $1128 \pm 564,03$ пг/мл (рис. 9). Нами зафиксировано значимое повышение уровня IL-18 в сыворотке крови у 2-х детей с НХЛ: у одного ребенка на фоне прогрессирования Т-клеточной лимфомы средостения, а у второго – при развитии полиорганной недостаточности, в том числе зафиксированного острого повреждения почек. У данного больного уровень интерлейкина-18 повысился до 3831 пг/мл.

При определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца, нами получены следующие результаты: СКФ в общей группе больных до начала терапии составила в среднем $125,0 \pm 20,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, на фоне интенсивной полихимиотерапии отмечено снижение функции фильтрации почек до $98,3 \pm 20,0$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, что было достоверно ниже ($p < 0,05$) значений в периоде до начала ПХТ. В периоде ремиссии СКФ нормализовалась, составив в среднем $126,8 \pm 30,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ (рис. 10).

СКФ у детей с лимфомой Ходжкина до начала терапии составляла в среднем $123,9 \pm 23,0$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; на фоне проведения ПХТ средние значения СКФ снизились до $99,6 \pm 16,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, причем у 3 (10,7%) пациентов СКФ была ниже 80 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. После окончания терапии среднее значение СКФ больных возросло до $134,2 \pm 25,0$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ (рис. 11).

Среднее значение СКФ у пациентов с неходжкинскими лимфомами до начала про-

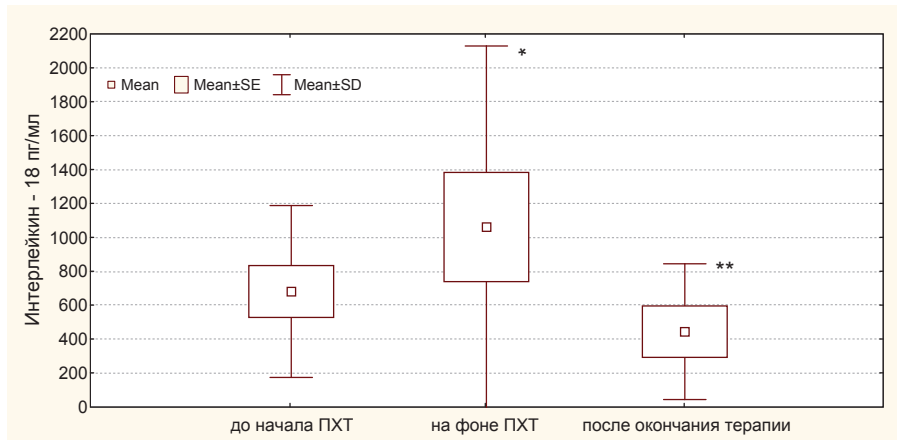


Рис. 8. Уровень IL-18 в сыворотке (пг/мл) у детей с лимфомой Ходжкина

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала ПХТ; ** – то же ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем на фоне ПХТ.

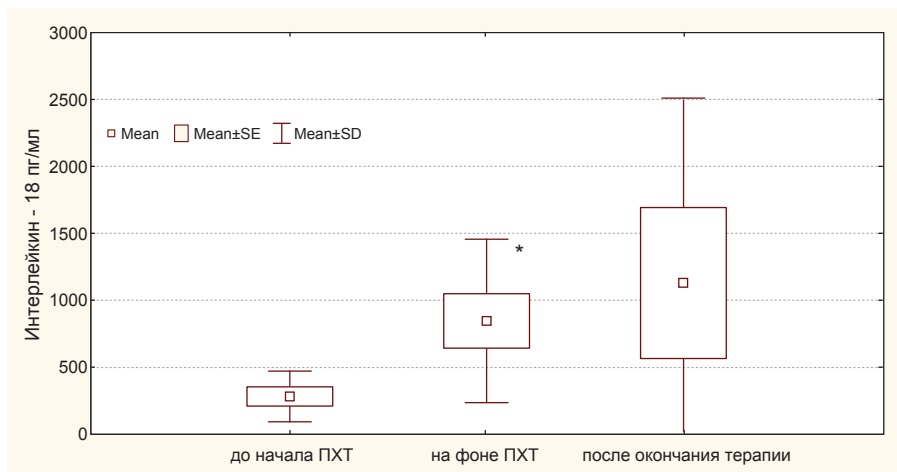


Рис. 9. Уровень IL-18 в сыворотке (пг/мл) у детей с неходжкинской лимфомой

Примечание: * – достоверное отличие ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала ПХТ.

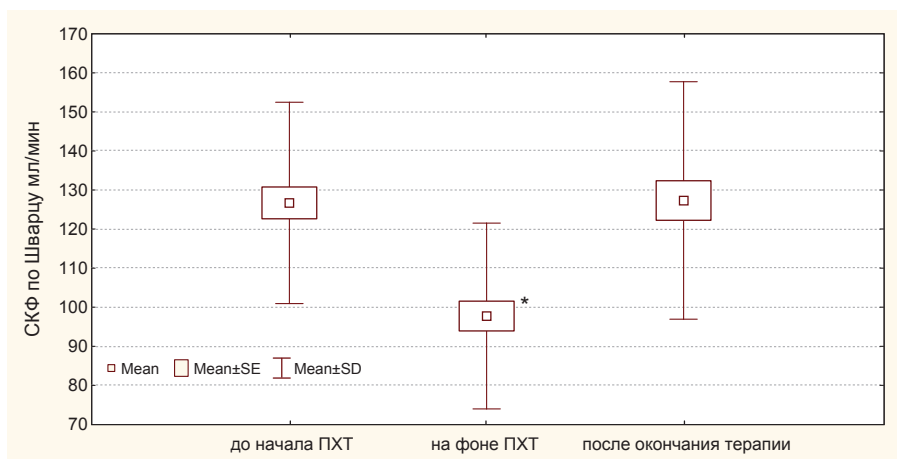


Рис. 10. СКФ у детей с лимфомами в динамике (общая группа)

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с данными до начала и после окончания терапии.

ведения интенсивной ПХТ составило $124,6 \pm 14,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, во время проведения терапии СКФ снижалась до $90,7 \pm 28,3$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, причем у 4 из 12 (33,3%) больных она составила менее 80 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. После окончания лечения СКФ возросла до $109,4 \pm 36,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ (рис. 12).

Нами определена скорость клубочковой фильтрации расчетным методом с использованием формул: Schwartz G.J. [2009]; Grubb A. и соавт. [2005]; Zappitelli M. и соавт. [2005; 2006] Bouvet Y. и соавт. [2006] (табл. 1).

При расчете СКФ на основании только сывороточного уровня цистатина С у детей с лимфомами в динамике по Grubb A. (2005), Zappitelli M. (2005) определено ее снижение у больных на фоне химиотерапии, но без достоверных различий с периодами до и после терапии (табл. 1). При оценке СКФ с использованием и креатинина, и цистатина С определено достоверное снижение СКФ в период полихимиотерапии по сравнению с периодами до ее начала и после ее окончания (табл. 1).

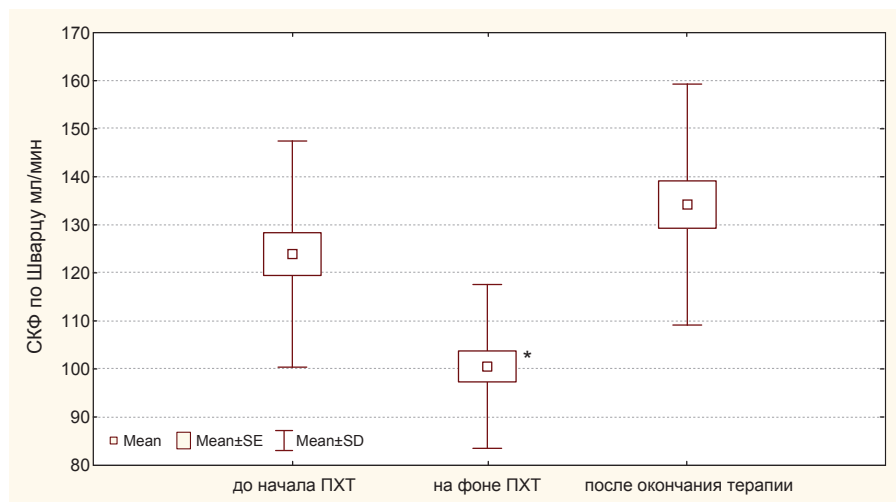


Рис. 11. СКФ у детей с лимфомой Ходжкина

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с данными до начала и после окончания терапии.

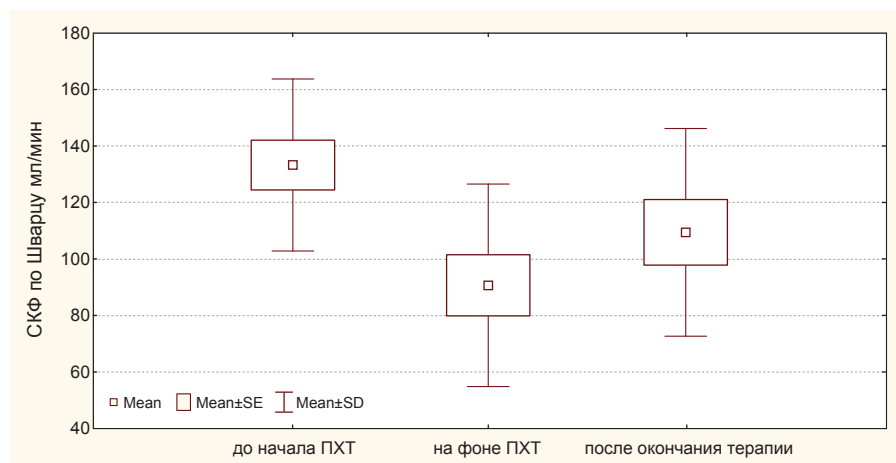


Рис. 12. СКФ у детей с неходжкинской лимфомой

Таблица 1

Скорость клубочковой фильтрации у детей с лимфомами в динамике с использованием различных формул

Формула	До начала полихимиотерапии мл/мин		На фоне полихимиотерапии мл/мин		После окончания интенсивной терапии мл/мин	
	М ± СКО	Me (min/max)	М ± СКО	Me (min/max)	М ± СКО	Me (min/max)
с использованием сывороточной концентрации креатинина						
Schwartz G.J. [1976]	$125,0 \pm 20,9$	124,1 [84,3/221,6]	$98,3 \pm 20,0^*$	99,6 [18,8/147,0]	$126,8 \pm 30,6$	126,8 [27,5/203,0]
с использованием сывороточной концентрации цистатина С						
Grubb A. и соавт. [2005]	$147,1 \pm 66,1$	117,4 [83,2/250,3]	$90,7 \pm 47,5$	82,3 [21,6/197,6]	$137,6 \pm 90,5$	121,5 [8,1/254,6]
Zappitelli M. (1) и соавт. [2005]	$90,7 \pm 28,9$	55,9 [71,7/143,6]	$60,4 \pm 22,3$	24,2 [44,7/111,5]	$80,4 \pm 37,5$	11,6 [51,2/132,9]
с использованием сыв. концентрации креатинина, цистатина С и антроп. параметров						
Zappitelli M. и соавт. [2006]	$92,3 \pm 18,9$	62,2 [77,7/130,0]	$65,9 \pm 15,9^*$	42,2 [55,8/107,8]	$85,2 \pm 28,4$	14,6 [72,8/131,2]
Bouvet Y. и соавт. [2006]	$75,0 \pm 33,8$	29,1 [54,6/127,9]	$54,7 \pm 26,5^*$	20,3 [37/101,3]	$68,5 \pm 8,6$	30,5 [49,6/118,5/]
Schwartz G.J. и соавт. [2009]	$141,3 \pm 23,8$	113,7 [118,6/188,7]	$103,1 \pm 16,9^*$	76,6 [91,8/138,0]	$132,0 \pm 36,0$	131,0 [120,8/172,7]

Примечание: * достоверные различия $p < 0,05$ по сравнению с периодами до начала и после окончания интенсивной терапии.

Достоверное снижение СКФ у детей с лимфомами на фоне терапии установлено также при расчете СКФ с применением всех формул, использующих креатинин, цистатин С сыворотки и антропометрические параметры ребенка (Zappitelli M и соавт. (2006); Bouvet Y. и соавт. (2006); Schwartz G.J. и соавт. (2009) (табл. 1).

Обсуждение результатов

Вовлечение почек обычно встречается на поздних стадиях лимфомы и клинически не проявляется, либо проявления неспецифичны. Могут быть отеки, гипертония, умеренная протеинурия, незначительная гематурия и лейкоцитурия [1, 3, 7].

При проведении интенсивной терапии лимфом остро встает вопрос о токсических воздействиях применяемых препаратов. Критическое состояние пациентов часто требует использования нескольких лекарственных препаратов, которые потенциально могут привести к почечной недостаточности, как по отдельности, так и в комбинации. В протоколы лечения лимфом включены такие нефротоксичные препараты как ифосфамид, высокодозный метотрексат ($\geq 1 \text{ г/м}^2$) [3, 5, 6]. Острые лекарственные поражения чаще всего проявляются клинически снижением функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности. Существуют определенные критерии диагностики ОПП. Среди них – снижение СКФ менее чем на 25%, повышение креатинина сыворотки крови более чем в 1,5 раза от исходного уровня и оценка почасового диуреза [9]. Для категории обследуемых нами пациентов использование снижения диуреза, как диагностического критерия токсического повреждения почек, невозможно, в связи с тем, что сопроводительная терапия включает большой объем глюкозо-солевых растворов (от $3 \text{ л/м}^2/\text{сутки}$ до $5 \text{ л/м}^2/\text{сутки}$).

В последние годы возрос интерес к поиску новых биомаркеров острого повреждения почек (ОПП). Среди них такие показатели, как цистатин С и интерлейкин-18, являются областью интенсивных современных исследований специалистами разных направлений, в том числе и педиатров [13, 15, 28]. Известно, что ОПП способствует увеличению длительности пребывания в стационаре пациентов с лимфопротлиферативными заболеваниями, а также повышает риск летальности. При обследовании 28 пациентов, получающих полихимиотерапию по поводу лимфомы, Koksai Y. и соавторы отметили повышение уровня цистатина С у детей с неблагоприятным прогнозом, имевших распространенную стадию заболевания [24].

Развитие хронической нефропатии – еще одна важная проблема пациентов, перенесших интенсивное лечение по поводу онкологического заболевания [14, 29, 33].

Таким образом, поскольку вовлечение почек в патологический процесс при лимфомах является

недостаточно изученным, но может значимо повлиять на течение и исход болезни, мы решили посвятить свое исследование данной теме.

В клинической практике фильтрационную функцию почек принято оценивать по сывороточному уровню эндогенного креатинина и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по специальным математическим формулам. В педиатрической практике используется формула, предложенная в 1976 г. Шварцем (Schwartz G.J., 1976), в том числе и в нашей клинике [25, 27].

По нашим данным, у пациентов на фоне химиотерапии отмечено нарастание уровня показателей, характеризующих наличие повреждения почек. Так, на фоне интенсивного лечения зафиксировано достоверное повышение уровня креатинина и снижение рСКФ у детей с ЛХ и НХЛ. Таким образом, нами установлено, что в общей группе больных лимфомами уровень креатинина повышался на фоне проведения ПХТ, а СКФ, рассчитанная по формуле Шварца, снижалась. После окончания терапии уровень креатинина, рСКФ возвращались к нормальным значениям, как у больных с ЛХ, так и у больных с НХЛ.

Нами изучены новые маркеры повреждения почек у детей – цистатин С и интерлейкин-18 в сыворотке крови. Исследования проводились в те же периоды наблюдения пациентов с лимфомами (ЛХ и НХЛ): до начала терапии, на фоне терапии и после ее окончания. Установлено, что уровень цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови повышался в период проведения цитостатической терапии. В отношении цистатина С данные увеличились достоверно в период проведения полихимиотерапии в группе детей с ЛХ, с последующим снижением после окончания терапии. У детей с неходжкинскими лимфомами уровень цистатина С оставался повышенным и после окончания полихимиотерапии. Возможно, в связи с тем, что эти дети получали в большем объеме нефротоксичные препараты (ифосфамид, высокодозный метотрексат) [5]. Уровень IL-18 также увеличился при лечении больных с ЛХ и снизился после окончания терапии, хотя и без достоверных различий. В группе с НХЛ отмечена такая же тенденция, что и в отношении цистатина С: повышаясь в период полихимиотерапии IL-18, оставался повышенным, даже в большей степени после окончания терапии. Данное явление также может быть объяснено большей нагрузкой токсического влияния применяемых химиопрепаратов, которые использовались при лечении НХЛ и не применялись при лечении ЛХ у наших пациентов. Возможно, сохраняющийся повышенный уровень цистатина С и IL-18 в крови у детей с НХЛ может быть предиктором развития хронической болезни почек в дальнейшем. Работы по развитию ХБП у пациентов после проведенной полихимиотерапии по поводу рака имеют место [14, 33].

Исследования последних 10-15 лет, показали, что концентрация цистатина С в плазме отрицательно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем креатинин сыворотки. Более того, незначительное снижение СКФ у детей более рано отражается изменениями концентрации цистатина С, чем сывороточного креатинина. На основании проведенного исследования Larson A. и соавт. сделали вывод, что сывороточный Цистатин С может быть использован, как маркер СКФ в клинической практике [25].

Литературные данные обосновывают стратегии, в которых отдельно или совместно цистатин С и креатинин сыворотки используются с целью оценки СКФ как у взрослых, так и у детей, одновременно принимая во внимание клинические данные [4, 10, 20, 22, 23]. Zappitelli M. и соавт. оценили СКФ у 195 пациентов с различной патологией, включающей гломерулярную патологию почек, цистит, обструкцию мочевых путей, химиотерапевтически – индуцированную токсическую нефропатию. Результатом данного научного исследования явилось создание расчетного уравнения СКФ у детей, основополагающим которого является уровень сывороточного цистатина С [31, 32].

В настоящее время разработано большое количество способов, позволяющих оценивать функциональные возможности почек. Активно разрабатываются новые формулы оценки СКФ с включением как отдельно цистатина С, так и цистатина С совместно с креатинином и учетом антропометрических параметров ребенка. Мы применили в своем исследовании не только формулу Schwartz G.J. (1976; 2009), но и формулы других авторов (Grubb A., Zappitelli M., Bouvet Y.)

При расчете СКФ на основании только сывороточного уровня цистатина С у детей с лимфомами в динамике по Grubb A. (2005), Zappitelli M. (2005) определено ее снижение у больных на фоне химиотерапии, но без достоверных различий с периодами до и после терапии (табл. 1). При оценке СКФ с использованием и креатинина, и цистатина С определено достоверное снижение СКФ в период полихимиотерапии по сравнению с периодами до ее начала и после ее окончания (табл. 1). Достоверное снижение СКФ у детей с лимфомами на фоне терапии установлено также при расчете СКФ с применением всех формул, использующих креатинин, цистатин С сыворотки и антропометрические параметры ребенка (Zappitelli M и соавт. (2006); Bouvet Y. и соавт. (2006); Schwartz G.J. и соавт. (2009) (табл.1).

Заключение

Таким образом, нами установлено, что маркеры, отражающие острое повреждение почек, изменяются на фоне полихимиотерапии у детей с лимфомами: увеличивался уровень креатинина, цистатина С

и интерлейкина-18 в сыворотки крови, снижалась рСКФ.

Использование цистатина С и интерлейкина-18 правомочно для определения токсического влияния проводимой полихимиотерапии у детей с лимфомами. Пациенты с сохраняющимися повышенными уровнями цистатина С и интерлейкина-18 в крови через 1 месяц после окончания интенсивной терапии требуют динамического наблюдения и, возможно, нефропротективной терапии, как группа риска развития ХБП.

Уровень цистатина С также является значимым маркером для оценки расчетной СКФ по формулам Zappitelli M и соавт. (2006), Bouvet Y. и соавт. (2006) и Schwartz G.J. и соавт. (2009) вместе с уровнем креатинина сыворотки и антропометрическими данными пациента.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Валиев Т.Т. Диагностика неходжкинских лимфом у детей: современный взгляд на проблему (обзор литературы). Детская онкология. 2008. 1: 22-35.
2. Комарова О.В. Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей: Автореф. дис. док. мед. наук. 2014. М. 47 с.
3. Менткевич Г.А., Маякова С.А. Лимфомы у детей. Под ред. Г.А. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина, 2014. 238 с.
4. Морозов Ю.А., Марченко Т.В., Деметьева И.И. Оценка функции почек в педиатрической практике. [электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n40/morozov.pdf> (дата обращения 24.06.2014).
5. Пименова М.А., Соколов А.Н., Бирюкова А.С. и др. Экстремально высокая концентрация метотрексата в сыворотке крови, сопровождавшаяся острой почечной недостаточностью у больного острым лимфобластным лейкозом после высокодозной консолидации. Тер. Архив. 2011. 7: 58-61.
6. Самочатова Е.В. Лечение неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ) у детей и подростков с использованием анти-CD20 моноклонального антитела (Мабтера). Протокол лечения В-НХЛ-2004m, М.: МЗ РФ ФНКЦ ДГОИ, 2013:46 с.
7. Самочатова Е.В. Неходжкинские лимфомы у детей и подростков. Современное состояние проблемы: методические рекомендации для врачей. Под ред. Е.В. Самочатовой. М.: МЗ РФ ФНКЦ ДГОИ, 2007. 34 с.
8. Самочатова Е.В. Болезнь Ходжкина у детей: методические рекомендации для врачей. Под ред. Е.В. Самочатовой. М.: Алтус, 1997. 96 с.
9. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтярева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. Нефрология. 2009. 13(3): 9-18.

10. *Bacbeta J., Cochat P., Rognant N., et al.* Which Creatinine and Cystatin C Equations Can Be Reliably Used in children? Clin. J. Am. Nephrol. 2011. 6: 552-560.
11. *Bluffand H.N., Tromp J., Abbink F.C.* Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. Pediatr. Blood Cancer. 2011. 57: 262-267.
12. *Campion S., Aubrecht J., Boekelheide K. et al.* The current status of biomarkers for predicting toxicity. Expert Opin. Drug-Metab. Toxicol. 2013. 9(11): 1-28.
13. *Chirag R. Parikh., Prasad Devarajan.* New biomarkers of acute kidney injury. Crit. Care Med. 2008. 36(4): 159-165.
14. *Dekkers L.A., Blijdorp K., Cransberg K. et al.* Long-Term Nephrotoxicity in Adult Survivors of Childhood cancer. Clin. J Am Soc Nephrol. 2013. 8(6): 922-929.
15. *Devarajan P.* Biomarkers of the Early Detection of Acute Kidney Injury. Curr. Opin. Pediatr. 2011. 23(2): 194-200.
16. *Dinareello C.A., Novick D., Kim S. et al.* Interleukin-18 and IL-18 binding protein. Frontiers in immunology. 2013. 4: 1-10.
17. *Ferguson M. A., Vaidya V., Bonventre J. V.* Biomarkers of Nephrotoxic Acute Kidney Injury. Toxicology. 2008. 245(3): 182-193.
18. *Filler G., Bfkenkamp A., Hofmann W. et al.* Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. Clinical Biochemistry. 2005. 25:1-8.
19. *Filler G., Huang S.H., Yasin A.* The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. Clin. Chem. Lab. Med. 2012. 50(12): 2081-2091.
20. *Finney H., Newman D.J., Thakkar H. et al.* Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Arch. Dis. Child. 2000. 82(1): 71-75.
21. *Gantzer M.L., Bebring D.* Cystatin C: Analisis and utility in Monitoring CFR. Laboratory Medicine. 2003. 34(2): 118-124.
22. *Grubb A., Nyman U., Björk J. 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: 1420-1431.
23. *Grubb A.* Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation. 2010. 70: 65-70.
24. *Koksal Y., Varan. A., Hascelik G., et al.* Clinical value of cystatin C determination in children with lymphoma. Bratisl Lek listy. 2011. 112(4): 192-195.
25. *Larson A., Malm J., Grubb A. et al.* Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2004. 64: 25-30.
26. *Parikh C.R., Jani A., Mehlikov V.Y., et al.* Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. Am J Kidney Dis. 2004. 43(3): 405-414.
27. *Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F.* New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 20: 629-637.
28. *Slocum J. L., Heung M., Pennathur S.* Marking Renal Injury: Can We Move Beyond Serum Creatinine? Transl Res. 2012. 159(4): 277-289.
29. *Stefanowicz J., Owczuk R., Aleksandrowicz E.* Renal function and low-molecular-weight proteins (cystatin C, β -microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in child and young adult cancer survivors. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2012. 34(6): 461-466.
30. *Tesch G.H.* Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective. Nephrology. 2010. 15: 609-616.
31. *Zappitelli M., Parvex P., Joseph L. et al.* Derivation and Validation of Cystatin C-Based Prediction Equations for GFR in Children. Am.J. Kidney Diseases. 2006. 48(2): 221-230.
32. *Zappitelli M., Zhang X., Foster B.J.* Estimating Glomerular Filtration Rate in Children at Serial Follow-up When Height Is Unknown. Clin J Am Nephrol. 2010. 5: 1763-1769.
33. *Zubowska M., Wyka K., Fendler W. et al.* Interleukin 18 as a Marker of Chronic Nephropathy in Children after Anticancer Treatment. Disease Markers. 2013. 35: 811-818.

Дата получения статьи: 09.01.2015

Дата принятия к печати: 10.08.2015