

ЦИСТАТИН С -НОВЫЙ МАРКЁР ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕФРИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ**Н. С. Базарова¹, Ф. М. Нуриддинова², Н. Х. Ражабова³**¹Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,²Бухарский государственный медицинский институт, Бухара,³Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** нефритический синдром, хронический, диализ, диагностика, Цистатин С.**Tayanch soʻzlar:** nefritik sindrom, metalloproteinazalar, diagnostika, dializ, Cistatin C.**Key words:** nephritic syndrome, chronic, dialysis diagnostics, Cystatin C.

Медицина в 21 веке достигла широких высот и новейшие методы лечения и диагностики внедряются на практике. Но лечение некоторых хронических заболеваний требует больших затрат. При запущенных формах хронического нефритического синдрома у детей используют диализ или трансплантацию органа. Дорогостоящее лечение затрагивает больных и физически и экономически. С помощью своевременной диагностики и превентивной профилактики можно облегчить жизнедеятельность населения. Цинкосодержащая эндопептидаза, низкомолекулярный белок Цистатин С является золотым маркером почечной патологии, который появляется в моче раньше, чем креатинин и его количество не зависит от массы тела, от расовой принадлежности, от питания. Определение скорости клубочковой фильтрации с помощью Цистатина С позволяет своевременно выявить почечную патологию и провести лечение на ранних стадиях.

CYSTATIN C -BOLALARDA NEFRIT SINDROMINI YANGI MARKERI**N. S. Bazarova¹, F. M. Nuritdinova², N. X. Rajabova³**¹Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand,²Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro,³Toshkent farmatsevtika institute, Toshkent, O'zbekiston

21-asrda tibbiyot yuksak choʻqqilarni zabt etdi va davolash va diagnostikaning eng yangi usullari amaliyotga joriy etilmoqda. Ammo baʼzi surunkali kasalliklarni davolash katta xarajatlarni talab qiladi. Bolalarda surunkali nefritik sindromning ogʻir formalarida dializ yoki buyrak transplantatsiyasi qoʻllaniladi. Kasallikni yengil formasida oʻtkazilayotgan diagnostika va preventiv profilaktika tadbirlari natijasida aholi turmushini yengillashtirish mumkin. Sink saqlovchi endopeptidaza, past molekulyar ogʻirlikdagi oqsil- Sistatin C buyrak patologiyasining aniqlashda muxim koʻrsatgich boʻlib, siydikda kreatinindan oldin paydo boʻladi va uning miqdori tana vazniga, irqiga yoki ovqatlanishiga bogʻliq boʻlmaydi. Cistatin C yordamida glomerulyar filtratsiya tezligini aniqlash buyrak patologiyasini oʻz vaqtida aniqlash va dastlabki bosqichlarda davolash imkonini beradi.

CYSTATIN C - A NEW MARKER FOR DETECTING NEPHRITIC SYNDROME IN CHILDREN**N. S. Bazarova¹, F. M. Nuritdinova², N. Kh. Rajabova³**¹Samarkand state medical university, Samarkand,²Bukhara state medical institute, Bukhara,³Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Medicine in the 21st century has reached great heights and the latest methods of treatment and diagnostics are being implemented in practice. But the treatment of some chronic diseases requires large expenses. In advanced forms of chronic nephritic syndrome in children, dialysis or organ transplantation are used. Expensive treatment affects patients both physically and economically with the help of timely diagnostics and preventive measures, it is possible to make life easier for the population. Zinc-containing endopeptidase, low molecular weight protein Cystatin C is a gold marker of renal pathology, which appears in the urine earlier than creatinine and its amount does not depend on body weight, race, or nutrition. Determination of the glomerular filtration rate using Cystatin C allows timely detect the renal pathology and treat it in the early stages.

Введение. В последние годы в нашей республике особое внимание уделяется оказание высококвалифицированной медицинской помощи населению. С связи с этим принимаются законы для улучшения и продолжительности жизни населения. Постановление Кабинета Министров № 123 от 10 марта 2023 года «О мерах по совершенствованию нефрологической помощи», подразумевает ведение регистра больных, скрининг групп риска, улучшить пути выявляемости больных с заболеваниями почек.

Процесс хронизации у больных почечными заболеваниями протекает быстро, на это влияют факторы окружающей среды, питания, снижения иммунитета, несвоевременное лечение и диагностика.

В последнее время многие хронические заболевания диагностируются в ранней стадии молекулярно генетическим способом для проведения превентивной профилактики.

Хронический нефритический синдром проявляется общей симптоматикой характеризующийся отёками, гематурией и повышением артериального давления, многие источники подразумевают нефритический синдром, как первичный и вторичный гломерулонефрит. Нефритический синдром — это проявление гломерулярного воспаления (гломерулонефрита), которое встречается в любом возрасте. Причины зависят от возраста, а механизмы — от причины. За последнее десятилетие распространенность заболевания показала достоверный рост, при этом составив 36,76% в структуре заболеваемости нефрологической патологии.

По итогам анализа данных результатов научных исследований, механизм возникновения гломерулярной патологии, генетический дефект Т-клеточного звена иммунной системы, выраженный в той или иной форме, рассматривается как основная причина нарушения антигенной структуры, в том числе, активация иммунной системы за счет патологической реакции с последующим образованием иммунных комплексов. Затем образованные комплексы оседают в тканях и запускают целый каскад иммунопатологических процессов, в которые вовлечены клетки тканевого фагоцитоза, элементы Т-клеточного звена иммунитета. Данные процессы в свою очередь активируют ферменты лизосом поврежденных клеток с нарушением базальной мембраны. Предпосылкой служит уменьшение количества Т-лимфоцитов, в результате чего запускается необратимый процесс [1]. Возникновение провоспалительного фенотипа сразу в большом количестве клеток определяет влияние их сетевого взаимодействия на развитие тканевого стресса, например, за счет образования сети цитокинов. Воспалительный стресс тканей проявляется по-разному, и все они принципиально разные. Но, в то же время, одни и те же сигнальные пути обнаруживаются в клетках, участвующих в различных типах воспаления. Эти процессы включают в себя различные типы активированных клеток, определяющая роль которых принадлежит клеткам иммунной системы. Несвоевременная диагностика и запоздалое лечение чаще всего являются причиной прогрессирования заболевания и развития ХПН, затем следует задержка роста и развития ребенка, инвалидизация, значительное укорочение жизни. По данным современной литературы эндогенный креатинин служит единицей измерения функциональной активности и фильтрационной активности почек. Изучение креатинина как маркера скорости клубочковой фильтрации началось в 1926 году с публикации статьи Пола Брандта Реберга: «Исследования функции почек. Скорость фильтрации и реабсорбции в почках человека» [2].

С тех пор использование креатинина было жизненно важным элементом в клинической медицине, пока не был найден новый маркер почечной патологии — Цистатин С. Широко применяемый в клинической практике на данный момент метод оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) основывается на измерении количества эндогенного креатинина в крови. Несмотря на ряд существенных недостатков, в том числе колебания концентрации данного параметра в зависимости от многих факторов, которые могут привести к ошибочным суждениям при постановке диагноза, данный метод до сих пор остается основным параметром измерения СКФ во многих государствах СНГ. Такой расклад вполне логичным образом создал предпосылки для создания и исследования маркеров СКФ, среди которых все более возрастает интерес к Цистатину С. Цистатин С на сегодняшний день является альтернативным маркером оценки функционального состояния почек посредством расчета СКФ [3]. В плазме крови сконцентрирована основная масса Цистатина С, а через почки выводится из организма большое его количество [4]. Основные свойства Цистатина С: а) все клетки организма, которые содержат ядро имеют константу скорости синтеза; б) способность к беспрепятственной фильтрации через клубочковую мембрану при элиминации через почки; в) почечная ткань единственное место в организме, где может проходить полный цикл метаболизма Цистатина С; г) неспособность к синтезу и секретированную в проксимальных канальцах нефронов [5]. Следовательно, органическое соединение, имеющее вышеперечисленные свойства, может претендовать на роль универсального маркера оценки функционального состояния почек при диагностике и прогнозе исходов различных почечных заболеваний. Доказательством тому является клиническое исследование, проведенное с больными, находящимися на экстракорпоральной гемодиализной терапии, продемонстрировавшие повышение

концентрации Цистатина С в более чем 13 раз по сравнению со здоровым контингентом, включенным в исследование в группе сравнения [6]. Это и другие проведенные исследования доказывают важную роль данного белка как маркера выяснения почечной функции. Важность верификации установленной корреляционной связи концентрации Цистатина С между показателями скорости клубочковой фильтрации, позволили на основе определенных расчетных величин, разработать формулу для расчета СКФ через значения концентрации Цистатина С в сыворотке крови для применения в клинической практике [7]. Установлено, что значение концентрации Цистатина С в плазме, не свойственным для креатинина образом, идентично у лиц разного пола и возраста, к тому же нет значительных погрешностей, связанных с особенностями диеты, образа жизни, этнического происхождения и мышечной массы тела. Константные значения скорости синтеза Цистатина С в плазме определяются по скорости клубочковой фильтрации. Установлено, что Цистатин С не способен проникать через плацентарный барьер, что делает значимым неонатальное и внутриутробное определение его концентраций. Измерение концентрации Цистатина С в плазме всего один раз даёт возможность установить достоверное значение СКФ [8]. Установлена корреляционная связь между концентрацией Цистатина С и тяжестью почечного заболевания: учитывая тот факт, что он выводится только через почки скорость фильтрации напрямую связана со значением концентрации данного белка в плазме крови. Проведенные клинические исследования показали, что уже на ранних стадиях значение концентрации Цистатина С склонно меняться, тогда как, концентрация креатинина может перейти верхнюю границу нормальных значений до потери функций почки на 50%. Достоверный, доступный, мини инвазивный, удобный и оперативный метод определения СКФ в педиатрии, пожалуй, более актуален и востребован по сравнению со взрослым контингентом населения. Относительно простые, на первый взгляд, методики определения посредством количественного сбора мочи создают значительные трудности при работе с пациентами младшего возраста и ставят дополнительные барьеры при организации диагностического процесса и интерпретации результатов анализов. Различного характера и природы нарушения мочеиспускания, связанные с нервной, эндокринной системой, физиологическими особенностями у детей еще более затрудняют процесс получения необходимой информации. Следовательно, широкое применение расчетов СКФ посредством мочевых клиренсов в педиатрической практике становится неактуальным и затруднительным в силу вышеперечисленных обстоятельств. Данный факт подтолкнул научное сообщество к поиску альтернативных способов расчета СКФ посредством плазменных клиренсов, так называемых экзогенных гломерулярных маркеров (нерадиоактивного элемента) позволяющих упростить процесс получения материала для анализа и являющихся более достоверным показателем расчёта СКФ, тем не менее не являющихся объектом обычной нефрологии. В силу данных обстоятельств Цистатин С обоснованно и заслуженно завоевывает внимание научного сообщества в качестве маркера СКФ. В данной области в различных центрах и ведущих клиниках мира ведутся научные исследования и результаты данных исследований указывают на укрепление статуса Цистатина С как перспективного маркера функционального состояния почек. Сегодня, к 2021 году строка поиска в PubMed «Цистатин С» (“почечный” или почка) выпускает более 3800 наименований. Информация, полученная в ходе этих исследований, позволяет сделать вывод, что доступный анализ Цистатина С должен быть неотъемлемой частью спектра анализа для оптимальной оценки состояния почек пациента.

Таким образом, Цистатин С можно считать достоверным индикатором функционального состояния почек. Одновременно Цистатин С является более специфичным по сравнению с креатинином и может послужить надёжным маркером для ранней диагностики почечных заболеваний, даже в случаях нормальных значений концентрации креатинина.

В современной медицине для идентификации и определения концентрации искомого вещества в лабораторном анализе широко применяется молекулярная диагностика, в основе которой лежат иммунологический метод распознавания специфических отрезков ДНК. В молекулярной диагностике распознавания ДНК является более распространённым и популярным, что является методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Данная методика определения антигенов, антител и ДНК нашла применение при ПЦР и позволяет

определить в изучаемом наборе участки генетической информации, индивидуальной последовательности нуклеотидов ДНК человека среди большого числа других участков ДНК и многократно размножить его. ПЦР – условно можно обозначить как биохимическая реакция синтеза генетической информации в клетке "in vitro". В настоящее время благодаря современным технологиям в медицине разрабатываются новые методы исследования молекулярного генетического анализа, изучения и определение патологии органов на геномном уровне и решение задач с помощью методов нанотехнологии лекарственных веществ. Многие хронические заболевания, в том числе и при хронический нефритическом синдроме изменение происходит на геномном уровне, что доказывает наследственную предрасположенность. Интенсивный прогресс в области молекулярной диагностики болезней почек раскрывает отдельное и огромное направление в медицине «молекулярная невропатология» [6]. Последующее исследование заболеваний почек с точки зрения молекулярной невропатологии даст возможность изучить патогенез ряда болезней почек с иной призмы и создать платформу для решения множества нерешенных вопросов касательно персонализированной терапии, учитывающей молекулярные и генетические аспекты протекания заболевания у конкретного, отдельно взятого пациента. Существует ряд заболеваний почек, которые ведут к инвалидности и ухудшению качества жизни больных. Прежде всего, это обусловлено важностью функциональной деятельности почек, выведением остатков продуктов метаболизма. Основным патогенетическим механизмом хронического нефритического синдрома прямо считать запуск системного воспалительного иммунитета с последующей гиперпродукцией элементов окислительного стресса, а также изменения баланса системы «протеолиз антипротеолиз», усиливающего тканевое моделирование и связанные с ним процессы [8]. Исходя из этого процесса можно считать определение Цистатина С важным анализом для ранней диагностики нефритического синдрома у детей, которую в Европейских странах принято считать золотым стандартом диагностики болезни почек.

Вклад авторов: Базарова Н.С. — написание текста, редактирование статьи; Нуриддинова Ф.М. — анализ литературы.

Источники финансирования: Работа не имела специального финансирования.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Использованная литература:

1. Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Chronic kidney disease in children. *Nephrology*. 2019;23(5):29 <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29>. (in Russ).
2. Vyalkova A.A., Zorin I.V., Karymova G.K., Chesnokova S.A. Polymorphism of genes of immune-inflammatory response, thrombophilia and arterial hypertension in kidney diseases in children (literature review). *Nephrology* 2022;26(3):40-51. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-3-40-51>. (in Russ).
3. Krutova A.S., Luchaninova V.N., Semeshina O.V., Ni A., Bykova O.G. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in physiopathological processes in children with kidney diseases. *Pacific Medical Journal*, 2020; (1):11-<https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-1-11-15>. (in Russ).
4. Bazarova N. et al. Determination of the relationship between the polymorphic genes of metalloproteinases MMP9 (A-8202G) RS11697325 and the level of cystatin c in children with chronic nephritic syndrome //BIO Web of Conferences. – EDP Sciences, 2024. – Т. 121. – С. 03011. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202412103011> (in English).
5. Bazarova N.S., Ziyadullaev Sh.Kh. Comprehensive assessment of various forms of chronic nephritic syndrome in children. “Web of scientist: International scientific research journal” Indonesia. No. 3. Vol. 5 pp. 12-17 May. 2022. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/P2BZX>
6. Sobirjonovna N.B. New aspects of the genetic disposition of various forms of chronic nephritic syndrome in children. *Journal of Universal Science Research*. – 2023. – Т. 1. – №. 6. – С. 778-782. . (in Russ).
7. Bayko S. V. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics, *Nephrology and dialysis*. – 2020. – Т. 22. – №. 1. – С. 53–70. . (in Russ).
8. Fabrikantov O.L., Lev I.V., Agarkov N.M., Osmanov R.E. Matrix metalloproteinases in predicting non-proliferative diabetic retinopathy in the elderly. *Ophthalmology*. 2022;19(4):803-807. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-803-807> . (in Russ).
9. Obukhova V.A. Pathogenetic mechanisms of development of idiopathic nephrotic syndrome with minimal changes. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(4):10-15.
10. Chesnokova N.P., Morrison V.V., Zhevak T.N., Bizenkova M.N. Pathogenesis of renal edema, Scientific review. *Medical sciences*. - 2016. - No. 1. - Pp. 75-77.