

© И.Г. Каюков, О.В. Галкина, Е.И. Тимшина, И.М. Зубина, А.Ю. Михеева, Г.М. Бердичевский, 2020
УДК 616.61-07 : 616.633.495.9

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36

И.Г. Каюков^{1}, О.В. Галкина¹, Е.И. Тимшина³, И.М. Зубина¹,
А.Ю. Михеева², Г.М. Бердичевский²*

КРЕАТИНИН В СОВРЕМЕННОЙ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК (обзор литературы и собственные данные)

¹ Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Химико-аналитический центр «Арбитраж», Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева, Санкт-Петербург, Россия; ³ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «АБРИС+», Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является общепризнанным показателем функционального состояния почек. В медицинской практике существуют различные подходы для измерения СКФ. Однако, несмотря на почти столетнюю историю, далеко не все методологические проблемы оценки СКФ в клинической практике решены. Наиболее физиологически обоснованные («референтные») методы неприемлемы в рутинной практике из-за сложности и дороговизны. Клиницистам приходится опираться в основном на результаты суррогатных способов, большинство из которых в качестве гломерулотропного тест-агента предполагают использование эндогенного креатинина. Поэтому точность определения концентрации этого метаболита в биологических средах (особенно в сыворотке крови) зачастую решающим образом определяет надежность оценки СКФ. Производители наборов реагентов для определения креатинина должны принимать во внимание современные требования к точности и прослеживаемости результатов измерений и обеспечивать соответствие своей продукции международным нормам.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, методы измерения, креатинин

I.G. Kayukov^{1}, O.V. Galkina¹, E.I. Timshina³, I.M. Zubina¹,
A.U. Miheeva², G.M. Berdichevsky²*

CREATININ IN THE MODERN EVALUATION OF THE KIDNEYS FUNCTIONAL CONDITION (Literature review and own data)

¹ Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center of The First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ² Chemical Analytical Center «Arbitrage» of The D.I. Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, Saint-Petersburg, Russia; ³ Limited Liability Company «Scientific and Production Firm «ABRIS+», Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Glomerular filtration rate (GFR) is a recognized indicator of the functional status of the kidneys. In medical practice, there are various approaches for measuring GFR. However, despite the nearly 100-year history, not all methodological problems of evaluating GFR in clinical practice have been solved. The most physiologically justified (“reference”) methods are not acceptable in routine practice because of the complexity and high cost. Therefore, clinicians have to rely mainly on the results of surrogate methods, most of which use endogenous creatinine as a glomerulotropic test agent. Therefore, the accuracy of determining the concentration of this metabolite in biological media (especially in serum) is often crucially determined by the reliability of the GFR assessment. Manufacturers of creatinine reagent kits should take into account current requirements for accuracy and traceability of measurement results and ensure that their products comply with international standards.

Keywords: glomerular filtration rate, measurement methods, creatinine

Для цитирования: Каюков И.Г.*, Галкина О.В., Тимшина Е.И., Зубина И.М., Михеева А.Ю., Бердичевский Г.М. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (Обзор литературы и собственные данные). *Нефрология* 2020;24(4):21-36. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36

For citation: Kayukov I.G.*, Galkina O.V., Timshina E.I., Zubina I.M., Miheeva A.U., Berdichevsky G.M. Creatinin in the modern evaluation of the kidneys functional condition (Literature review and own data). *Nephrology* 2020;24(4):21-36 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-21-36

*Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

*Kayukov I.G. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной проблемой для здравоохранения многих стран, в том числе и России, вызывая тревогу у мирового сообщества в связи со своим широким распространением и растущим числом летальных исходов. Так, согласно последним результатам международного исследования, проведенного в 2016 году, ХБП в той или иной степени тяжести диагностирована у 753 миллионов человек [1], а число летальных исходов с 1990 по 2015 год увеличилось практически втрое с 409 тысяч до 1,2 миллионов [2, 3]. Поэтому в сложившейся ситуации так необходимы ранняя диагностика и профилактика данного заболевания, а также точное определение степени тяжести поражения почек для подбора наилучшей программы лечения ХБП у пациентов.

Руководство 2012 года KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes (Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения)) определяет ХПБ как величину расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех месяцев и более независимо от причины и/или повреждение почек, установленное непосредственно при биопсии или косвенно при наличии альбуминурии или гематурии также в течение трех месяцев и более [4].

Краткий обзор подходов к установлению величин скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является общепризнанным показателем функционального состояния почек и характеризует объем жидкости, отфильтрованный почечными клубочковыми капиллярами в капсулу Боумана в единицу времени [5].

В медицинской практике существуют различные подходы для измерения СКФ (рис. 1). Наиболее точными на сегодняшний день являются клиренсовые методы измерения СКФ, основанные на измерении клиренса экзогенных веществ, таких как инулин, ⁵¹Cr-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), ^{99m}Tc-ДТПА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), ¹²⁵I-йоталамат или йогексол, которые вводятся в кровяное русло [6–8].

Данные методы измерения СКФ являются референсными для всех остальных методов. Однако в связи со сложностью и трудоемкостью проведения анализов, их высокой стоимостью и необходимостью введения экзогенного, часто меченого радионуклидами, вещества в кровь, их использование ограничивается научными исследованиями, а также теми клиническими случаями, когда требуется максимально точное определение СКФ.

Более доступными методами измерения СКФ являются клиренсовые методы, основанные на измерении клиренса эндогенных веществ, таких как мочевины [9] и креатинин [10]. Наиболее широкое распространение в медицинской практике долгое время имело измерение клиренса креатинина при помощи пробы Реберга–Тареева, предложенной в 1935 году. При этом основная модификация, внесенная Е.М. Тареевым и Н.А. Ратнер в оригинальную пробу Реберга, заключалась в отказе от использования дополнительной нагрузки экзогенным креатинином [11].

Данный метод исследования заключается в измерении концентрации креатинина в собранном в течение 24 ч образце мочи и сыворотке, взятой у пациента в любое время в течение сбора мочи или сразу после его завершения. Полученные значения концентрации креатинина используются в следующей формуле:



Рисунок 1. Некоторые подходы к установлению СКФ
Figure 1. Some approaches for estimating GFR

$$СКФ = \frac{Kp_{\text{мочи}}}{Kp_{\text{сыворотки}}} \times \frac{V_{\text{мочи}}}{1440} \text{ (мл/мин)},$$

где $Kp_{\text{мочи}}$ – концентрация креатинина в суточной моче (мкмоль/л или мг/дл*);

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мкмоль/л или мг/дл*);

$V_{\text{мочи}}$ – объем мочи, собранной за сутки (мл);

1440 – количество минут в сутках (мин).

* В принципе неважно в каких единицах выражаются концентрации. Существенно, чтобы они были одинаковы для концентраций креатинина в сыворотке крови и моче.

Для того, чтобы нивелировать влияние возможных антропометрических различий у разных индивидуумов, полученную величину корректируют на площадь поверхности тела (ППТ). Величину ППТ можно рассчитать, используя различные уравнения, исходя из роста и массы тела пациента [12–14]:

$$СКФ_{\text{корректированная}} = \frac{СКФ \times 1,73}{ППТ} \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где $СКФ$ – измеренная по клиренсу креатинина скорость клубочковой фильтрации (мл/мин);

$ППТ$ – площадь поверхности тела пациента (м²);

1,73 – среднее значение ППТ у взрослого мужчины [15].

Проба Реберга–Тареева имеет свои преимущества и серьезные недостатки по сравнению с другими современными способами измерения СКФ. Так, именно её рекомендуют использовать при обследовании пациентов, соблюдающих специальные диеты (вегетарианство или бодибилдинг), пациентов с сильными отклонениями в массе тела (дистрофия или ожирение), а также пациентов с нарушенной мышечной массой (ампутация, недостаточное питание, мышечная атрофия) [16]. Однако необходимость аккуратного сбора мочи в течение ровно 24 ч создает неудобства при работе с амбулаторными больными и приводит к серьезным ошибкам в измерении СКФ, если пациент забывает собрать утреннюю, наиболее концентрированную мочу, или собирает ее дважды.

Поэтому уже довольно давно начали проводиться исследования по возможности замены клиренсовых методов, требующих суточного сбора мочи, на методы, базирующихся только на значениях концентрации креатинина в сыворотке [17]. Такие методы позволяют определить величину так называемой расчетной скорости клубочковой фильтрации ($pСКФ$ – estimated glomerular filtration rate; eGFR).

Нужно отметить, что оценка тяжести почечной патологии исключительно по значению концентрации креатинина в сыворотке недостаточна, так как концентрация этого метаболита в сыворотке зависит не только от СКФ, но и от других независимых факторов, в частности, таких как возраст, пол, раса, размер тела, диета и метод определения креатинина [18, 19] (табл. 1). Использование расчетных величин СКФ, в какой то мере, позволяет нивелировать эти влияния, хотя не устраняет полностью, неточностей вследствие возможных ошибок в измерении сывороточного креатинина (см. ниже).

Оценивая функциональное состояние почек только на основе уровня сывороточного креатинина, следует помнить, что взаимоотношения между концентрацией этого метаболита в сыворотке крови и величиной СКФ отчетливо нелинейны (гиперболическая зависимость). Потому при снижении СКФ от нормального уровня до 60 мл/мин/1,73 м² рост концентрации креатинина будет очень незначительным. Такое повышение уровня сывороточного креатинина легко не заметить. С величины СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² начинается резкое увеличение концентрации этого метаболита в сыворотке крови [20].

Кроме того, при быстрых вариациях величин СКФ (например при развитии и разрешении острого повреждения почек) изменения концентрации сывороточного креатинина будут существенно (до нескольких суток) запаздывать по отношению к сдвигам СКФ. Такое запаздывание оказывается тем дольше, чем больше исходная выраженность почечной дисфункции [21, 22].

Как уже отмечалось выше, более надежные оценки СКФ могут быть получены из уравнений, которые эмпирически сочетают хотя бы часть вышперечисленных факторов [26] (см. табл. 1). Одним из первых таким широко распространенным уравнением стала формула Коккрофта–Голта [17, 27], предложенная в 1976 году:

$$pСКФ_{\text{К-Г}} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес} \times k}{72 \times Kp_{\text{сыворотки}}} \text{ (мл/мин)},$$

где возраст – возраст (года);

вес – масса (кг);

k – поправка на пол пациента: 0,85, если женщина; 1, если мужчина;

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Таблица 1 / Table 1

Факторы, прямо не связанные с патологией почек и способные влиять на концентрацию креатинина в сыворотке крови [23–25]
Factors, directly not connected with kidneys pathology, but still capable to influence on serum creatinine concentration

Факторы, ассоциированные с повышением/завышением концентрации сывороточного креатинина	Факторы, ассоциированные со снижением концентрации сывороточного креатинина
Возраст	Возраст
Африканская раса и афроамериканский этнос	Азиатская раса и латиноамериканский этнос
Высокая мышечная масса: мужской пол, анаболические стероиды	Низкая мышечная масса: женский пол, мышечные заболевания, иммобилизация, тетрапарез, ампутации конечностей
Диета: высокое потребление мяса, сапплементация креатином	Диета: вегетарианская, низкобелковая, голодание
Лекарства: – Повышающие продукцию креатинина: фенофибрат, активаторы рецепторов витамина D, кортикостероиды; – Подавляющие тубулярную секрецию креатинина: циметидин, кобациллат, дропедарон, пиреметамин, салицилаты, триметтаприм; – Способные вступать в реакцию Яффе: ацетогексамид, диуретики (в высоких дозах), некоторые цефалоспорины, фенацетамид, метилдофа (при парентеральном введении)	Лекарства: – Снижающие концентрацию креатинина за счет неустановленных механизмов, прямо не связанных с влиянием на деятельность почек: <i>Lespedeza capitata</i> (леспефрил), <i>Lespedeza bicolor</i> (леспефлан), АЦЦ
Прочие метаболиты, способные вступать в реакцию Яффе («некреатининовые хромогены»): кетоны, кетокислоты, мочевиная кислота, некоторые протеины, билирубин, аскорбиновая кислота, дофамин, эмбриональный гемоглобин и др.	Заболевания и патологические состояния: диабет, воспаленные, критические состояния
Усиление тубулярной реабсорбции креатинина: дегидратация, сердечная недостаточность, диабет	Усиление экстраренальной элиминации креатинина

Как видно, данная формула не учитывает расовую принадлежность. Её результаты, так же как и результаты пробы Реберга–Тареева, обычно корректируют в соответствии с ППТ пациента.

На смену формуле Коккрофта–Голта в 1999 году пришло более точное и удобное расчетное уравнение, полученное в MDRD (Modification of Diet in Renal Disease – изменение диеты при болезнях почек) исследовании. Всего по результатам данного исследования было предложено семь различных способов оценки рСКФ, однако наибольшее распространение получило так называемое «краткое уравнение MDRD». В отличие от формулы Коккрофта–Голта, при выведении этого уравнения, как и других современных способов установления СКФ, расчетные величины сопоставлялись с референсными величинами СКФ [28]:

$$pСКФ_{MDRD} = 186 \times (Kp_{сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times k_1 \times k_2 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 186 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ;

возраст – возраст (года);

k_1 – поправка на пол пациента: 0,742, если женщина; 1, если мужчина;

k_2 – поправка на расу пациента: 1,210, если афроамериканцы; 1, если не афроамериканцы;

$Kp_{сыворотки}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения

концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Уравнение MDRD-исследования оказалось успешным для расчета СКФ у пациентов с 3–5 стадией ХБП и давало адекватную оценку СКФ у больных с сахарным диабетом [29]. Однако оно оказалось не совсем пригодным для индивидуумов с околонормальной СКФ, выдавая заниженные результаты, и не рекомендовалось для использования у госпитализированных пациентов [30]. Дальнейшая работа по улучшению точности расчетного уравнения MDRD состояла в уменьшении систематической погрешности методов определения креатинина, связанной с отсутствием метрологической прослеживаемости калибровки к референсному способу измерения креатинина, которым является IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry – масс-спектрометрия с изотопным разбавлением). Результатом такой работы стала предложенная NKDEP (National Kidney Disease Education Program – Национальная обучающая программа по болезням почек) в 2006 году [31] следующая расчетная формула:

$$pСКФ_{MDRD-IDMS} = 175 \times (Kp_{сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times k_1 \times k_2 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 175 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному IDMS-методу;

возраст – возраст (годы);

k_1 – поправка на пол пациента: 0,742, если женщина; 1, если мужчина;

k_2 – поправка на расу пациента: 1,210, если афроамериканцы; 1, если не афроамериканцы;

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Однако, несмотря на уточнения, новое MDRD-IDMS-уравнение наследовало те же недостатки, что и его предшественник, заключающиеся в занижении расчетных результатов СКФ в диапазоне значений от 60 до 90 мл/мин/1,73 м², соответствующего здоровым людям и пациентам с пограничными значениями СКФ [32]. В связи с этим в 2009 году исследовательская группа СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек) разработала наиболее универсальное на сегодняшний день расчетное уравнение СКФ [33]:

$$pСКФ_{\text{СКД-ЕПИ}} = 141 \times \min \left(\frac{Kp_{\text{сыворотки}}}{k}, 1 \right)^\alpha \times \\ \times \max \left(\frac{Kp_{\text{сыворотки}}}{k}, 1 \right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}} \times \\ \times k_1 \times k_2 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 141 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному IDMS-методу;

k – пороговое значение креатинина сыворотки, математически разделяющее здоровых индивидов и пациентов с ХБП: 0,7, если женщина; 0,9, если мужчина (мг/дл);

\min – оставляется данное отношение, если значение креатинина в сыворотке пациента меньше порогового значения k ; либо 1, если значение креатинина в сыворотке пациента больше порогового значения k ;

\max – оставляется данное отношение, если значение креатинина в сыворотке пациента больше порогового значения k ; либо 1, если значение креатинина в сыворотке пациента меньше порогового значения k ;

α – степень: –0,329, если женщина; –0,411, если мужчина;

возраст – возраст (годы);

k_1 – поправка на пол пациента: 1,018, если женщина; 1, если мужчина;

k_2 – поправка на расу пациента: 1,159, если афроамериканцы; 1, если не афроамериканцы;

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Предложенное уравнение СКД-ЕПИ позволяет не только получить адекватные расчетные значения СКФ у здоровых людей, но и улучшить оценку связанного с ХБП риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов среднего возраста [34] и риска развития терминальной стадии ХБП [32]. В связи с этим Руководство 2012 года KDIGO рекомендовало использование данного уравнения для расчета значений СКФ в повседневной медицинской практике, за исключением тех случаев, для которых доказана большая точность альтернативных уравнений по сравнению с уравнением СКД-ЕПИ [4].

Вместе с тем, в последнее десятилетие исследуется возможность применения альтернативного креатинину маркера СКФ, которым является цистатин С [35, 36].

Существуют ряд исследований, показывающих превосходящую роль цистатина С в оценке фильтрационной способности почек по сравнению с креатинином [37, 38], однако расчет СКФ исключительно по концентрации цистатина С в сыворотке в общем случае не дает более точных результатов, чем предложенное ранее уравнение СКД-ЕПИ [39, 40]. Поэтому на данный момент анализ концентрации цистатина С в сыворотке пациента является дополнительным к принятому методу расчета СКФ по концентрации креатинина и может использоваться для подтверждения ХБП у взрослых пациентов со значениями СКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м², у которых отсутствуют другие маркеры повреждения почек [4]. Совместная формула расчета СКФ по цистатину С и креатинину предложена группой СКД-ЕПИ в 2012 году [41]:

$$pСКФ_{\text{СКД-ЕПИ}} = 135 \times \min \left(\frac{Kp_{\text{сыворотки}}}{k}, 1 \right)^\alpha \times \\ \times \max \left(\frac{Kp_{\text{сыворотки}}}{k}, 1 \right)^{-0,601} \times \\ \times \min \left(\frac{Цис_{\text{сыворотки}}}{0,8}, 1 \right)^{-0,375} \times \max \\ \left(\frac{Цис_{\text{сыворотки}}}{0,8}, 1 \right)^{-0,711} \times 0,995^{\text{возраст}} \times k_1 \times k_2 \\ \text{(мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 135 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному

IDMS-методу как метода измерения креатинина, так и цистатина С;

k – пороговое значение креатинина сыворотки, математически разделяющее здоровых индивидов и пациентов с ХБП: 0,7, если женщина; 0,9, если мужчина (мг/дл);

\min – оставляется данное отношение, если значение креатинина в сыворотке пациента меньше порогового значения k ; либо 1, если значение креатинина в сыворотке пациента больше порогового значения k ;

\max – оставляется данное отношение, если значение креатинина в сыворотке пациента больше порогового значения k ; либо 1, если значение креатинина в сыворотке пациента меньше порогового значения k ;

α – степень: $-0,248$, если женщина; $-0,207$, если мужчина;

\min – оставляется данное отношение, если значение цистатина С в сыворотке пациента меньше 0,8 мг/л; либо 1, если значение цистатина С в сыворотке пациента больше 0,8 мг/л;

\max – оставляется данное отношение, если значение цистатина С в сыворотке пациента больше 0,8 мг/л; либо 1, если значение цистатина С в сыворотке пациента меньше 0,8 мг/л;

возраст – возраст (года);

k_1 – поправка на пол пациента: 0,969, если женщина; 1, если мужчина;

k_2 – поправка на расу пациента: 1,080, если афроамериканцы; 1, если не афроамериканцы;

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4;

$C_{\text{сыворотки}}$ – концентрация цистатина С в сыворотке (мг/л).

Отметим ряд существенных моментов, связанных с оценками СКФ в клинической практике.

Во-первых, выше уже отмечалось, что значения СКФ обычно корректируются на величину площади поверхности тела пациента. В формулах MDRD и СКD-EPI поправка на ППТ уже была учтена на стадии конструирования данных уравнений. Поэтому при их использовании нет необходимости дополнительно рассчитывать величину ППТ, исходя из роста и массы тела, а потом полученное расчетное значение СКФ умножать на 1,73 и делить на ППТ.

Во-вторых, в настоящее время сама идея необходимости коррекции расчетных значений СКФ на ППТ стала подвергаться очень серьезной кри-

тике. Это связано, прежде всего, с тем, что поправка на ППТ у лиц с избыточной массой тела (ППТ у таких людей, очевидно, будет высокой) может существенно занижить расчетное значение СКФ. Последствием таких манипуляций с числами может стать то, что будет скрыто состояние гиперfiltrации, которое часто имеет место у пациентов, страдающих ожирением [42–44]. Данная проблема вызывает все более широкий резонанс в нефрологическом сообществе. Подтверждением значимости этого вопроса служит то, что в калькуляторе для расчета СКФ на сайте Национального Почечного Фонда США сравнительно недавно появилась новая опция. Она позволяет получить расчетные значения СКФ по формуле СКD-EPI, не скорректированные на ППТ. Для этого, однако, дополнительно придется ввести значения массы тела и роста пациента [45].

В-третьих, как уже было отмечено, уравнение Коккрофта–Голта в настоящее время считается не слишком надежным и устаревшим способом оценки СКФ. В принципе, от его использования в клинической практике следовало бы отказаться. Однако возникает одна проблема. Многие инструкции по применению лекарственных препаратов, которые требуют коррекции дозы при изменениях функционального состояния почек, составлены именно на основе применения формулы Коккрофта–Голта. Поэтому для этого ограниченного сегмента клинической деятельности данный способ оценки СКФ, по-видимому, еще долго останется необходимым.

Наконец, в-четвертых. Удобство и простота расчетных способов оценки СКФ практически вытеснили измерение клиренса креатинина (заметим, однако, что в НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова от пробы Реберга–Тареева никогда не отказывались). Кроме того, сейчас появляются данные о том, что изменения величин клиренса креатинина могут лучше соотноситься со степенью выраженности морфологических повреждений почек, чем оценки СКФ расчетными методами [46]. Поэтому не исключено, что через некоторое время мы сможем стать свидетелями, по крайней мере, частичного ренессанса пробы Реберга–Тареева.

Следует иметь в виду, что в силу перечисленных выше и ряда других причин, разработка новых методических подходов к установлению расчетных величин СКФ продолжается. Из предложенных в последнее время способов упомянем два.

Один из них направлен на более точную оценку СКФ у пожилых людей от 70 лет и выше и вы-

веден в рамках BIS-исследования (Berlin Initiative Study – Берлинское инициативное исследование) [47] в 2012 году. В данном исследовании представлены две расчетные формулы СКФ: уравнение BIS1 основано только на концентрации креатинина в сыворотке, уравнение BIS2 рассчитывает значение СКФ как по концентрации креатинина, так и цистатина С. Уравнение BIS1 выглядит следующим образом:

$$pСКФ_{BIS1} = 3736 \times (Kp_{сыворотки})^{-0,87} \times (\text{возраст})^{-0,95} \times k \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 3736 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному IDMS-методу;

возраст – возраст (годы);

k – поправка на пол пациента: 0,82, если женщина; 1, если мужчина;

$Kp_{сыворотки}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Совместное по концентрациям креатинина и цистатина С уравнение BIS2 представлено ниже:

$$pСКФ_{BIS2} = 767 \times (Kp_{сыворотки})^{0,40} \times (Cис_{сыворотки})^{0,61} \times (\text{возраст})^{0,57} \times k \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 767 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному IDMS-методу;

возраст – возраст (годы);

k – поправка на пол пациента: 0,87, если женщина; 1, если мужчина;

$Kp_{сыворотки}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4;

$Cис_{сыворотки}$ – концентрация цистатина С в сыворотке (мг/л).

Нерешенность возрастных проблем при оценке расчетных величин СКФ подвигла на попытки разработки более универсальных уравнений, лучше учитывающих влияние возраста на расчетное значение СКФ. Так, в 2016 году было предложено альтернативное уравнение вычисления СКФ, пригодное для расчета СКФ у людей всех возрастов (full age spectrum; FAS) [48].

При этом использовались значения медианы концентрации креатинина в сыворотке, получен-

ные в здоровой популяции, с поправкой на возраст и пол. Для различных возрастов уравнение принимает следующий вид:

$$pСКФ_{FAS} = \frac{107,3}{(Kp_{сыворотки} / Q)} \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

если $2 \leq \text{возраст} \leq 40$ лет.

$$pСКФ_{FAS} = \frac{107,3}{(Kp_{сыворотки} / Q)} \times 0,988^{(\text{возраст} - 40)}$$

(мл/мин/1,73 м²), если возраст > 40 лет.

где 107,3 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и полученный математически для сохранения перехода между исследуемыми возрастными;

возраст – возраст (годы);

$Kp_{сыворотки}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4;

Q – значение медианы (среднее значение) концентрации креатинина в сыворотке, полученное для соответствующих половозрастных групп здорового населения (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Значения медиан концентрации креатинина в сыворотке *Q* для FAS-уравнения представлены в табл. 2 и были получены на основании исследования референсных интервалов креатинина в 2008 году [49].

Таким образом, в медицинской практике существуют различные уравнения расчета СКФ, однако большинство из них для получения результата используют значения концентрации креатинина в сыворотке пациента. Поэтому крайне необходимо, чтобы рутинные методы измерения креатинина, повседневно использующиеся в клинико-диагностической лаборатории (КДЛ), давали точные (правильные и прецизионные) результаты [52].

Рутинные методы определения креатинина

Впервые качественная реакция для определения креатинина была описана немецким профессором Максом Яффе в 1886 году [53]. В своем исследовании он показал, что креатинин взаимодействует с пикриновой кислотой в сильнощелочной среде (с так называемым щелочным пикратом) с последующим образованием красно-оранжевого хромогена. Однако он также отметил, что описанная реакция неспецифична, так как многие другие органические компоненты, такие как глюкоза, альбумин, пируват

и ацетоацетат, образуют с пикриновой кислотой тот же окрашенный комплекс. Впоследствии в 1916 году гарвардский профессор Отто Фолин адаптировал реакцию Яффе для клинического определения креатинина в сыворотке и моче, таким образом, закрепив её в медицинской практике [54, 55].

В следующие годы проводимые исследования специфичности данного метода показали, что интерферирующими веществами для реакции Яффе при определении креатинина в сыворотке являются, помимо упомянутых, билирубин, аскорбиновая кислота, кетокислоты, креатин, дофамин, эмбриональный гемоглобин, а также целый ряд антибиотиков – производных цефалоспоринов (цефпиром, цефокситин, цефалотин, цефазолин и др.) [56–63]. В итоге, при добавлении сыворотки к щелочному пикрату происходит образование окрашенного комплекса со всеми вышеперечисленными компонентами, включая креатинин, при этом каждое интерферирующее вещество вступает в реакцию в свое определенное время, вследствие чего их условно разделили на быстро- и медленно-реагирующие вещества [64–66].

Понимание кинетики процесса и переход лабораторной диагностики на автоматические биохимические анализаторы позволили в шестидесятых годах XX столетия разработать модификацию метода Яффе, основанную на регистрации приращения оптической плотности рабочей смеси (исследуемый образец и щелочной пикрат) за строго заданный промежуток времени, более или менее соответствующий вступлению креатинина в реакцию окрашивания, так называемый кинетический (псевдокинетический) метод Яффе [67]. Данный подход позволил минимизировать влияние интерферирующих веществ на реакцию, однако не устранил его полностью [56–66].

Вследствие этого многие производители наборов реагентов для определения креатинина кинетическим методом Яффе ввели искусственный поправочный коэффициент для устранения остаточного влияния интерферирующих веществ (кинетический метод Яффе с компенсацией) [68]. Величина поправочного коэффициента высчитывалась путем сравнения результатов определения креатинина кинетическим методом Яффе в серии анализов с результатами определения креатинина в той же серии референсным методом, которым с 1986 года признается масс-спектрометрия с изотопным разбавлением (Isotope Dilution Mass Spectrometry; IDMS) [69–71]. Таким образом, например, для кинетического метода Яффе фирмы «Roche Integra» величина поправочного коэффициента составила 18 мкмоль/л (0,204 мг/дл), а для «Roche/Hitachi cobas» – уже 26 мкмоль/л

Таблица 2 / Table 2

Значения медиан концентрации креатинина в сыворотке Q для FAS-уравнения согласно возрасту или росту [49–51]
Serum creatinine median values Q for the FAS equation in accordance with age and height

Возраст, годы	Рост ^a , см	Q ^b , мкмоль/л (мг/дл)
Мальчики и девочки		
1	75,0	23 (0,26)
2	87,0	26 (0,29)
3	95,5	27 (0,31)
4	102,5	30 (0,34)
5	110,0	34 (0,38)
6	116,7	36 (0,41)
7	123,5	39 (0,44)
8	129,5	41 (0,46)
9	135,0	43 (0,49)
10	140,0	45 (0,51)
11	146,0	47 (0,53)
12	152,5	50 (0,57)
13	159,0	52 (0,59)
14	165,0	54 (0,61)
Юноши		
15	172,0	64 (0,72)
16	176,0	69 (0,78)
17	178,0	72 (0,82)
18	179,0	75 (0,85)
19	180,0	78 (0,88)
Мужчины		
≥20	≥181,5	80 (0,90)
Девушки		
15	164,5	57 (0,64)
16	166,0	59 (0,67)
17	166,5	61 (0,69)
18	167,0	61 (0,69)
19	167,5	62 (0,70)
Женщины		
≥20	≥168,0	62 (0,70)

^a Рост представляет собой медиану роста у детей и подростков соответствующего возраста; ^b математическое представление взаимоотношений между величинами Q и возрастом или ростом у детей, подростков и молодых людей представлено в отдельном исследовании [51].

(0,294 мг/дл). Как видно из приведенного примера, величина поправочного коэффициента будет разниться от производителя к производителю, так как он является средним в серии измерений на конечной выборке из сывороток различных пациентов, проведенной на конкретном оборудовании с реагентами различной концентрации и чистоты.

Поэтому использование поправочного коэффициента должно быть осмотрительным и учитывать, что влияние интерферирующих веществ не будет одинаковым для всех исследуемых образцов, взятых от различных пациентов [72]. Это может привести к ошибкам в измерении концентрации креатинина и неверному расчету СКФ в ряде случаев, когда влияние интерферирующих

веществ сыворотки пациента значительно отличается от среднего поправочного коэффициента: детей до 1 года, пожилых лиц, беременных женщин, онкологических больных и пациентов с печеночной дисфункцией [63, 70].

Вместе с тем, использование результатов определения креатинина, полученных кинетическим методом Яффе без компенсации, может привести к серьезным ошибкам при расчете СКФ в диагностически важном диапазоне значений около 60 мл/мин/1,73 м². Положительный сдвиг для значений креатинина на 20 мкмоль/л (0,23 мг/дл) практически утраивает количество ложноположительных диагнозов у здоровых лиц, в связи с тем, что вклад ошибки определения креатинина в расчетное значение СКФ тем выше, чем ниже полученные значения креатинина [73].

Так или иначе, необходимо ясно понимать особенности и ограничения методов измерения креатинина, применяемых в ежедневной лабораторной практике. Следует знать, является ли применяемый метод измерения креатинина стандартизованным по IDMS и стараться использовать такие способы.

Альтернативным способом определения креатинина стали энзиматические методы, разработанные

в последующие годы для улучшения аналитической специфичности рутинных измерений креатинина, которой так и не смог добиться кинетический метод Яффе. Одним из первых в 1975 году стал метод определения креатинина посредством работы фермента креатинкиназы и измерения скорости окисления NADH (рис. 2) [74]. Затем в 1982 году был предложен другой энзиматический метод определения креатинина, использующий креатининдеиминазу (рис. 3) [75]. Но наиболее широкое распространение в лабораторной диагностике получил энзиматический метод, предложенный в 1985 году и основанный на работе креатиназы и саркозиноксидазы в сочетании с реакцией Триндера (рис. 4) [76].

Проведенные исследования показали, что данный энзиматический метод устойчив к влиянию практически всех эндогенных и экзогенных веществ, за исключением дофамина, способного занижать результаты определения креатинина [63, 70]. Вследствие этого энзиматический метод измерения креатинина на сегодняшний день является наиболее точным методом определения аналита. Он более удобен в работе, так как сразу предоставляет правильные результаты определения креатинина в сыворотке без необходимости применения

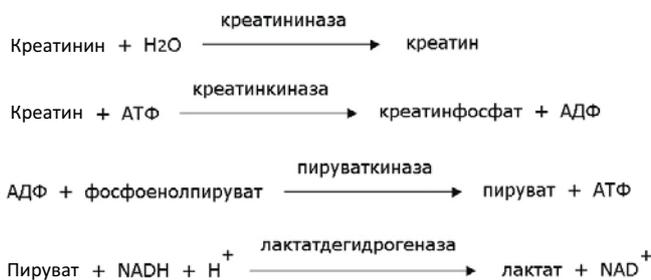


Рисунок 2. Схема связанных энзиматических реакций для количественного метода определения концентрации креатинина с ключевым ферментом креатинкиназой
Figure 2. Scheme of consecutive enzymatic reactions for a quantitative method for creatinine concentration measuring with a key enzyme creatine kinase

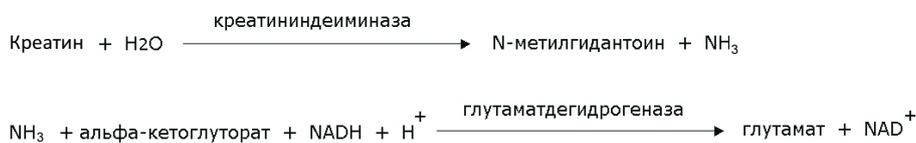


Рисунок 3. Схема связанных энзиматических реакций для количественного метода определения концентрации креатинина с ключевым ферментом креатининдеиминазой
Figure 3. Scheme of consecutive enzymatic reactions for a quantitative method for creatinine concentration measuring with a key enzyme creatinine deiminase



Рисунок 4. Схема связанных энзиматических реакций для количественного метода определения концентрации креатинина с ключевым ферментом креатиназой
Figure 4. Scheme of consecutive enzymatic reactions for a quantitative method for creatinine concentration measuring with a key enzyme creatinase

искусственного поправочного коэффициента и, таким образом – более надежные расчетные результаты СКФ [77]. Вместе с тем, он так же, как и кинетический метод Яффе, легко адаптируется под автоматические биохимические анализаторы.

Однако у энзиматического метода существует один-единственный недостаток, не позволяющий ему полностью вытеснить из медицинской практики кинетический метод Яффе – его стоимость. Так, примерная стоимость одного определения креатинина энзиматическим методом в 10 раз и более дороже, чем кинетическом методом И хотя стоимость одного определения креатинина энзиматическим методом выглядит умеренно, не стоит забывать, что это часто назначаемый анализ, и их суммарное количество для КДЛ крупных больниц может достигать до 200 000 анализов в год [77]. Таким образом, медицинские лаборатории могут оценить экономическое преимущество кинетического метода Яффе в случае, когда большинство анализов на креатинин будут проводиться данным методом.

Референсный метод измерения креатинина в сыворотке (и плазме) крови

Наилучшим на данный момент способом определения креатинина в сыворотке (и плазме) крови человека является гибридный метод, основанный на высокоэффективной жидкостной хроматографии, тандемной масс-спектрометрии и методе изотопного разбавления (ВЭЖХ/МС-МС/ИР), который является частным случаем референсного IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry – масс-спектрометрия с изотопным разбавлением) метода. Такой подход сочетает несложную и быструю процедуру пробоподготовки с высокой селективностью, точностью и воспроизводимостью результатов измерений и позволяет выполнять измерения содержания креатинина в сыворотке (и плазме) крови с неопределенностью, не превышающей 2,5 %.

Метод ВЭЖХ/МС-МС/ИР признан условно первичным и включен в международную базу Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине – JCTLM (Joint Committee for Traceability in Laboratory medicine) в качестве референсного метода высшей точности [78].

В лаборатории химико-аналитического центра «Арбитраж» (ХАЦ «Арбитраж») ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» (ВНИИМ) метод ВЭЖХ/МС-МС/ИР успешно освоен и применяется, например, для измерения креатинина в замороженной нативной сыворотке крови человека.

Процедура измерений включает следующие последовательные операции:

- 1) размораживание и термостатирование образца;
- 2) взятие навески образца с точностью до 0,1 мг (проба);
- 3) внесение в пробу изотопно-меченого аналога креатинина (метил¹³С-креатинин) весовым методом;
- 4) денатурация белка органическим растворителем (ацетонитрил);
- 5) отделение образовавшегося осадка центрифугированием;
- 6) анализ супернатанта методом ВЭЖХ/МС-МС/ИР в режиме мониторинга заданных реакций (MRM);
- 7) расчет массовой доли креатинина методом изотопного разбавления по ранее построенной градуировочной характеристике;
- 8) пересчет полученного результата в молярную концентрацию креатинина.

В качестве стандартного образца для градуировки оборудования был использован сертифицированный референтный материал SRM NIST 914a [79].

Результаты измерений ХАЦ «Арбитраж», полученные с помощью референсного метода, обладают метрологической прослеживаемостью к соответствующим единицам величин, что гарантирует их точность, а также обеспечивает сопоставимость и признание результатов измерений на международном уровне [80].

Компетентность ВНИИМ в части выполнения измерений маркеров клинической диагностики (креатинина, холестерина, глюкозы, мочевины и мочевой кислоты) в сыворотке (и плазме) крови подтверждена на международном уровне по результатам сличений, организованных под эгидой Международного бюро мер и весов – BIPM (Bureau International des Poids et Mesures) [81–83].

Сравнительный анализ измерений креатинина референсным, кинетическим и энзиматическим методами

Совместная работа ХАЦ «Арбитраж» ВНИИМ и НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова была посвящена оценке правильности измерения креатинина в биологических жидкостях (сыворотка крови и моча) как кинетическим методом Яффе, так и энзиматическим методом с креатиназой и саркозиноксидазой с помощью наборов фирмы ООО «Абрис +».

Материалы и методы. В НИИ нефрологии ПСПбГМУ проводили определение креатинина в сыворотке и моче 12 пациентов, находящихся на лечении в клиниках ПСПбГМУ. От всех пациен-

тов, включенных в исследование, было получено информированное согласие. Образцы сыворотки крови и разовой (утренней) порции мочи центрифугировали при 15000 об./мин в течение 15 мин, затем образцы биологических жидкостей алиquotировали. В образцах проводили определение креатинина наборами ООО «Абрис +»: кинетическим методом Яффе, энзиматическим методом с креатиназой и саркозиноксидазой. Контрольные образцы, предоставленные ООО «Абрис +», были проанализированы ХАЦ «Арбитраж» ВНИИМ методом ВЭЖХ/МС-МС/ИР, кинетическим методом Яффе, энзиматическим методом с креатиназой и саркозиноксидазой (ООО «Абрис +»).

Результаты исследования химического состава реагентов, входящих в набор для определения креатинина кинетическим методом Яффе, показали, что правильность результатов определения креатинина зависит от значения pH, получаемого из реагентов набора щелочного пикрата. Так, при использовании в анализе искусственных контрольных сывороток оптимальными значениями pH среды являются значения в довольно узком диапазоне: 13,20–13,46. При таких значениях выявление креатинина является максимальным, вне данного диапазона оно быстро снижается. Для нативной человеческой сыворотки оптимальными значениями pH являются значения 13,10–13,34: в данном диапазоне влияние интерферирующих веществ в сыворотке остается минимальным (рис. 5).

В связи с этим производитель биохимических наборов, основанных на кинетическом методе Яффе, должен обеспечить оптимальное для выявления креатинина значение pH готового щелочного пикрата в

диапазоне значений 13,2–13,4, а также стабильность данных значений при эксплуатации реагента при работе на автоматических биохимических анализаторах в течение достаточно длительного времени.

Сравнение результатов определения креатинина кинетическим методом Яффе с результатами метода ВЭЖХ/МС-МС/ИР, выявило все описанные ранее недостатки аналитической специфичности данного способа (рис. 6).

Положительное смещение (41,862 мкмоль/л) из полученного уравнения регрессионного анализа обозначает разницу в аналитической специфичности между двумя методами и показывает, что при использовании набора реагентов для определения креатинина кинетическим методом Яффе будут выявляться завышенные результаты концентрации аналита в связи с влиянием интерферирующих веществ в сыворотке. Средний поправочный коэффициент для такого набора реагентов составит 42 мкмоль/л (0,475 мг/дл).

Сравнительный анализ результатов определения креатинина энзиматическим методом и методом ВЭЖХ/МС-МС/ИР, как и предполагалось, не выявил существенных различий между данными методами (рис. 7).

Анализ выявления креатинина в сыворотке и моче пациентов с заболеваниями почек кинетическим методом Яффе и энзиматическим методом показал, что завышение выявления креатинина присутствует только в сыворотке, в отличие от образцов мочи, где выявление креатинина совпало между методами (рис. 8).

Также в образцах сыворотки и мочи была определена наборами концентрация креатинина энзиматическим методом. В данном

наборе значения креатинина в калибраторе для сыворотки сопоставимы со значением креатинина в стандартном эталонном образце (SRM 967) NIST IDMS, а значение креатинина в калибраторе для мочи – со значением, полученным методом NIST SRM 3667. Статистический анализ показал хорошую корреляцию результатов, полученных наборами двух производителей: сыворотка «Абрис +» энзиматический / Beckman Coulter: $r=0,97$, $p<0,001$, «Абрис +» кинетика/ Beckman Coulter: $r=0,95$,

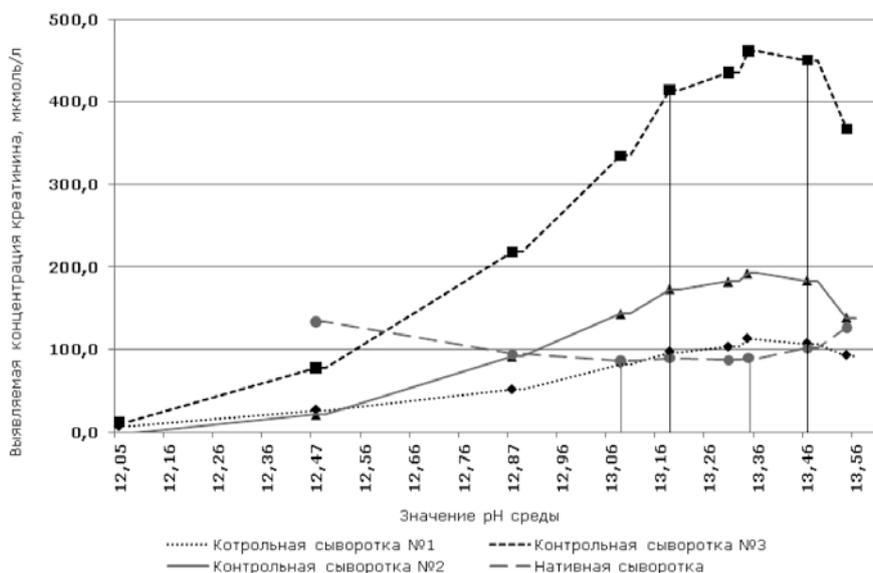


Рисунок 5. Зависимость выявления креатинина от значения pH щелочного пикрата
Figure 5. The dependence of the detection of creatinine on the pH value of alkaline picrate

$p < 0,001$. Для мочи: «Абрис +» энзиматический / Beckman Coulter: $r = 0,96$, $p < 0,001$; «Абрис +» кинетика / Beckman Coulter: $r = 0,98$, $p < 0,00$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартизация в лабораторной медицине означает, что калибровка всех измерительных процедур (всех методов, которыми можно проводить измерение) согласуется с результатом, полученным референсным методом. Следовательно, результаты измерения концентрации биомаркера у пациента должны быть сопоставимы между собой, вне зависимости от метода измерения (производителя тест-систем). Большинство интернациональных

производителей реагентов для клинической химии выпускают наборы для определения креатинина с прослеживаемостью к соответствующим международным справочным материалам и референсному методу измерения (RMP). Однако реагенты и калибраторы многих местных (региональных) производителей не имеют стандартизированной калибровки, и результаты измерения креатинина остаются зависимыми от набора, используемого лабораторией. Недавно проведенное международное исследование колледжа американских патологов (CAP) по оценке качества измерения 79 наборов для определения креатинина показало, что более половины рассмотренных наборов не имеют

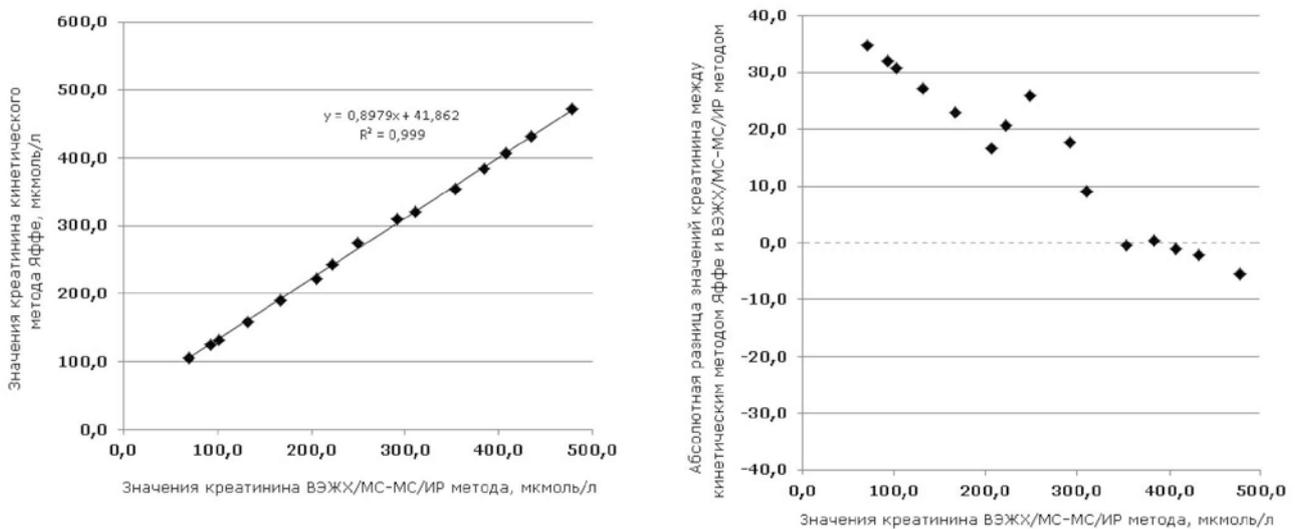


Рисунок 6. Регрессионный анализ и сравнение смещения результатов определения креатинина в сыворотке между кинетическим методом Яффе и ВЭЖХ/МС-МС/ИР методом
Figure 6. Regression analysis and shift comparison in the results of the determination of serum creatinine between the Jaffe kinetic method and HPLC/MS-MS/IL method

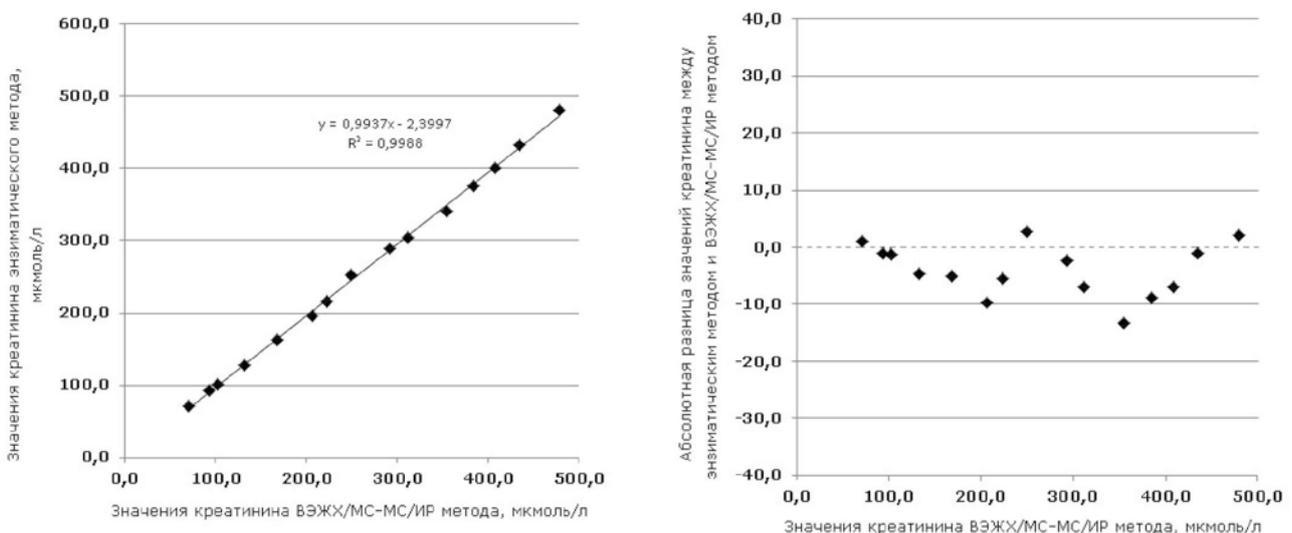


Рисунок 7. Регрессионный анализ и сравнение смещения результатов определения креатинина в сыворотке между энзиматическим методом и ВЭЖХ/МС-МС/ИР методом
Figure 7. Regression analysis and shift comparison in the results of the determination of serum creatinine between the enzymatic method and HPLC/MS-MS/IL method

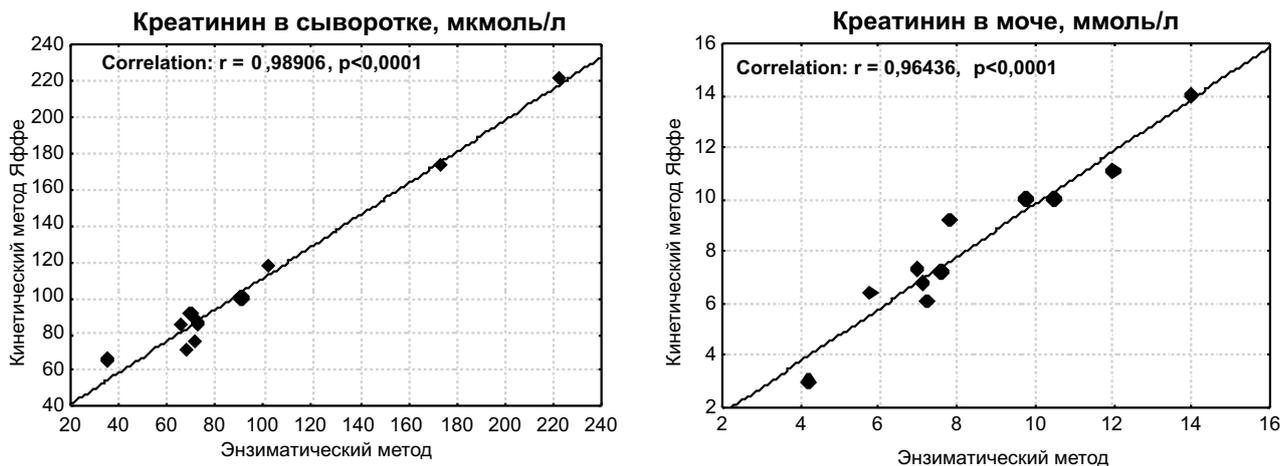


Рисунок 8. Регрессионный анализ результатов определения креатинина в сыворотке и моче между кинетическим методом Яффе и энзиматическим методом

Figure 8. Regression analysis of serum and urine creatinine results between the Jaffe kinetic method and the enzymatic method

достаточной информации для оценки прослеживаемости измерения, или прослеживаемость не может быть оценена из-за использования несоответствующих калибраторов [84]. С 2010 года широко доступен сертифицированный контрольный материал для цистатина С (ERM DA471/IFCC), и в настоящее время производители диагностических тест-систем разрабатывают стандартизированные наборы для измерения маркера.

Оценка измерения концентрации креатинина наборами различных производителей относительно RMS IDMS показала смещение результатов от 0 (для наборов Roche) до +30 %. Для большинства производителей смещение лежало в диапазоне от +16 % до +20 %. Эта изменчивость измерения креатинина вносит систематическую ошибку в рСКФ, а следовательно, в диагностику и классификацию ХБП. Исследование, проведенное KDIGO, в котором приняли участие профессиональные лабораторные организации, производители диагностических тест-систем, метрологические институты, клинические нефрологи и частные лаборатории, показало, что для расчета СКФ наиболее точным является уравнение СКД-ЕРІ с учетом концентрации креатинина и цистатина С. Согласно международным рекомендациям, для обеспечения стандартизации измерений необходимо выбирать диагностические наборы на основе информации о наличии соответствия результатов измерения данной тест-системой и референсным методом, которые должны быть предоставлены производителем диагностических наборов для клинических лабораторных исследований [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в широкой клинической практике методы оценки расчетной величины ско-

рости клубочковой фильтрации, основанные на измерении концентрации креатинина в сыворотке крови, не имеют альтернативы.

Оптимальным методом определения рСКФ сейчас следует признать способ СКД-ЕРІ, основанный как на уровне сывороточного креатинина, так и на уровне креатинина и цистатина С. Перспективы сравнительно недавно появившихся подходов (BIS или FAS) нуждаются в дальнейшей оценке.

Адекватность оценки скорости клубочковой фильтрации очень существенно зависит от точности измерения концентрации креатинина в сыворотке крови, а точность, в свою очередь, во многом определяется используемым аналитическим методом установления уровня креатинина.

Энзиматический метод характеризуется лучшей аналитической специфичностью по сравнению с кинетическим методом Яффе, позволяя получать более надежные результаты определения креатинина (и впоследствии более точные расчетные результаты СКФ) в диапазоне концентраций до 300 мкмоль/л, т. е. у всех здоровых лиц и пациентов с 1–4 степенью ХБП. К сожалению, высокая стоимость выполнения измерений энзиматическим методом не позволяет использовать его для всех рутинных определений креатинина в рамках КДЛ.

При определении высоких концентраций креатинина – в диапазоне 300–500 мкмоль/л результаты измерений энзиматическим методом и методом Яффе хорошо согласуются между собой и с референсными значениями, полученными методом ВЭЖХ/МС-МС/ИР. Расхождение результатов измерений не превышает расширенной неопределенности референсного значения – 2,5 %.

Производители наборов реагентов для *in vitro* диагностики должны принимать во внимание современные требования к точности и прослеживаемости

результатов измерений клинических маркеров, обеспечивать соответствие своей продукции международно принятым нормам и стремиться к производству наборов реагентов для определения креатинина кинетическим методом Яффе с компенсацией.

Врачу особенно важно ясно понимать особенности и ограничения методов измерения креатинина, применяемых в ежедневной лабораторной практике. Необходимо знать, является ли применяемый метод измерения креатинина стандартизованным по IDMS, и стараться использовать такие способы.

Специалист, выполняющий анализ, должен иметь возможность выбрать более точный и надежный метод определения креатинина в случае, если полученный результат выглядит сомнительным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Bikbov B, Perico N, Remuzzi G. Disparities in chronic kidney disease prevalence among males and females in 195 countries: analysis of the Global Burden of Disease Study 2016. *Nephron* 2018;139(4):313–318. doi: 10.1159/000489897
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;385(9963):117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
4. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:S6–308
5. Nosek T. *Essentials of human physiology. Glomerular filtration rate*. Gold Standard Multimedia Incorporated. 1998; Section 7, ch 4, p11
6. Perrone RD, Steinmen TI, Beck GJ et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ^{125}I -iothalamate, ^{169}Yb -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1990;16:224–235
7. Levey AS, Greene T, Schluchter MD et al. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1159–1171
8. Israelit AH, Long DL, White UG, Hall AR. Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of ^{125}I -sodium iothalamate. *Kidney Int* 1973;4:345–349
9. Van Slyke D, Dole V. The Significance of the urea clearance. *J Clin Pathol* 1949;2(4):273–274
10. Rehberg PB. Studies on kidney function: the rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926;20(3):447–460
11. Тареев ЕМ, Ратнер НА. Клиническая ценность креатининовой пробы Реберга. *Тер архив* 1935;(4):684–687
Tareev EM, Ratner NA. The clinical value of a Reberg creatinine test. *Ter Arkhiv* 1935;(4):684–687 (In Russ.)
12. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine* 1916;17(6):863–871
13. Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism – clinical and experimental* 2006;55(4):515–524. doi: 10.1016/j.metabol.2005.11.004
14. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098
15. Sparreboom A, Verweij J. Paclitaxel pharmacokinetics, threshold models, and dosing strategies. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(14):2803–2804. doi: 10.1200/JCO.2003.99.038
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S246
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41
18. Shemesh O, Golbety H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830–838
19. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38(10):1933–1953
20. Kassirer JP. Clinical evaluation of kidney function – glomerular function. *N Engl J Med* 1971;285(7):385–389
21. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):672–679. doi: 10.1681/ASN.2008070669
22. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009;13(3):9–18
Smirnov AV, Kayukov IG, Degtereva OA et al. Problems of diagnostic and stratification of severity of acute kidney injury. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(3):9–18 (In Russ.)
23. Schaeffner E. Determining the glomerular filtration rate – an overview. *J Ren Nutr* 2017;27(6):375–380. doi: 10.1053/j.jrn.2017.07.005
24. Alaini A, Malhotra D, Rondon-Berrios H et al. Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: Uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate. *World J Methodol* 2017;7(3):73–92. doi: 10.5662/wjm.v7.i3.73
25. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! *Nephron* 2017;136:302–308. doi: 10.1159/000469669
26. Stevens LA, Levey AS. Clinical implications for estimating equations for GFR. *Ann Intern Med* 2004;141:959–961
27. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62(3):249–256
28. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470
29. Poggio ED, Wang X, Greene T et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459–466. doi: 10.1681/ASN.2004060447
30. Poggio ED, Nef PC, Wang X et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:242–252. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.04.023
31. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5–18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144
32. Stevens LA, Schmid CH, Greene T et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73m². *Am J Kidney Dis* 2010;56:486–495. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026
33. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612
34. Matsushita K, Selvin E, Bash LD et al. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American*

- Journal of Kidney Diseases* 2010;55(4):648–659. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.016
35. Grubb AO. Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35:63–99
 36. Laterza O, Price C, Scott M. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699–707
 37. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40(5-6): 383–391. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026
 38. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):221–226. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487
 39. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):395–406. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.018
 40. Beetham KS, Howden EJ, Isbel NM, Coombes JS. Agreement between cystatin-C and creatinine based eGFR estimates after a 12-month exercise intervention in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018;19:366. doi: 10.1186/s12882-018-1146-4
 41. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis* 2011;58:682–684. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.05.019
 42. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12):3593–3596. doi: 10.1093/ndt/gfp431
 43. Agati VD, Chagnac A, de Vries AP et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(8):453–471. doi: 10.1038/nrneph.2016.75
 44. Von Scholten BJ, Persson F, Svane MS et al. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function. *BMC Nephrol* 2017;18(1):52. doi: 10.1186/s12882-017-0474-0
 45. The National Kidney Foundation [сайт]: GFR Calculator. 2019. URL: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (дата обращения 08.05.2019)
 46. Саганова ЕС, Галкина ОВ, Левыкина ЕН. Экскретируемая фракция магния в диагностике гломерулосклероза. *Ремедиум Приволжье* 2017;8(158):24
 - Saganova ES, Galkina OV, Levykina EN. Magnesium fraction excretion in the diagnosis of glomerulosclerosis. *Remedium Privolzh'ye* 2017;8(158):24 (In Russ.)
 47. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157(7):471–481. doi: 10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003
 48. Pottel H, Hoste L, Dubourg L et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(5):798–806. doi: 10.1093/ndt/gfv454
 49. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta* 2008;396:49–55. doi: 10.1016/j.cca.2008.06.017
 50. Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:973–979. doi: 10.1007/s00467-011-2081-9
 51. Hoste L, Dubourg L, Selistre L et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1082–1091. doi: 10.1093/ndt/gft277
 52. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения
 - GOST R ISO 5725-1-2002. Accuracy (accuracy and precision) of measurement methods and results. Part 1. The main provisions and definitions (In Russ.)
 53. Jaffe M. Über den niederschlag welchen pikrinsaure in normalem harn erzeugt und ueber eine neue reaction des kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886;10:391–400
 54. Shaffer P. *Otto Folin (1867–1934)*. Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences. 1952;27:47–82
 55. Folin O. *Lab Manual of Biological Chemistry*. D. Appleton and Co, New York, 1916; 171–173
 56. Osberg IM, Hammond KB. A solution to the problem of bilirubin interference with the kinetic Jaffe' method for serum creatinine. *Clin Chem* 1978;24:1196–1197
 57. Gerard SK, Khayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients: a prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol* 1985;84:659–664
 58. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 4th ed. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry Press, 1995;3:190–208
 59. Kulkarni S, Wilson AP, Gruneberg RN et al. Interference of cefpirome with the measurement of plasma creatinine. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:617–619
 60. Guix P, Parera M, Fuentespina E et al. Study of the interference of haemolysis in the determination of creatinine in the Technicon DAX-72 (Bayer). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:115–116
 61. Siest G, Appel W, Blijenberg GB et al. Drug interference in clinical chemistry: studies on ascorbic acid. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978;16:103–110
 62. Mali B, Nicholas PC. Jaffe's reaction for creatinine: kinetic study and spectrophotometric characteristics of the product of the reactions of creatinine, acetoacetate and creatinine and acetoacetate with alkaline picrate. *Biochem Soc Trans* 1988;16:549–550
 63. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine – current status and future goals. *Clin Biochem* 2006;27:173–184
 64. Cook JG. Factors influencing the assay of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1975;12:219–232
 65. Bowers LD, Wong ET. Kinetic serum creatinine assays. II. A critical evaluation and review. *Clin Chem* 1980;26:555–561
 66. Pardue HL, Bacon BL, Groeger Nevius M, Skoug JW. Kinetic study of the Jaffe reaction for quantifying creatinine in serum: 1. Alkalinity controlled with NaOH. *Clin Chem* 1987;33:278–285
 67. Chasson AL, Grady HJ, Stanley MA. Determination of creatinine by means of automatic analysis. *Am J Clin Pathol* 1961;35:83–88
 68. Boot S, LaRoche N, Legg EF. Elimination of bilirubin interference in creatinine assays by routine techniques: comparisons with a high performance liquid chromatography method. *Ann Clin Biochem* 1994;31:262–266
 69. Welch MJ, Cohen A, Hertz HS et al. Determination of serum creatinine by isotope dilution mass spectrometry as a candidate definitive method. *Anal Chem* 1986;58:1681–1685
 70. Lawson N, Lang T, Boughton A et al. Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 2002;39:599–602. doi: 10.1177/000456320203900609
 71. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ et al. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem* 2005;42:11–18. doi: 10.1258/0004563053026899
 72. Khatami Z, Dey D, Handley G et al. In the name of traceability. Author's reply. *Ann Clin Biochem* 2005;42:162–163
 73. Klee GG, Schryver PG, Saenger AK, Larson TS. Effects of analytic variations in creatinine measurements on the classification of renal disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Clin Chem Lab Med* 2007;45:737–741. doi: 10.1515/CCLM.2007.168
 74. Moss GA, Bondar RL, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 1975;21:1422–1426
 75. Tanganelli E, Prencipe L, Bassi D et al. Enzymatic assay of creatinine in serum and urine with creatinine iminohydrolase and glutamate dehydrogenase. *Clin Chem* 1982;28:1461–1464
 76. Boyne P, Robinson BA, Murphy P, McKay M. Enzymatic correction of interference in the kinetic Jaffe reaction for determining creatinine in plasma. *Clin Chem* 1985;31:1564–1565

77. Schmidt RL, Straseski JA, Raphael KL et al. A risk assessment of the Jaffe vs enzymatic method for creatinine measurement in an outpatient population. *PLoS one*. 2015; 10(11):e0143205. doi: 10.1371/journal.pone.0143205

78. Bureau International des Poids et Mesures [сайт]: Joint Committee for Traceability in Laboratory medicine Database. 2019. URL: https://www.bipm.org/jctlm/fillFormulaire.do?nice_border=1 (дата обращения 08.05.2019)

79. National Institute of Standards and Technology [электронный ресурс]: Standards Reference Materials. 2019. URL: <https://www.nist.gov/srmors/certificates/914A.pdf> (дата обращения 08.05.2019)

80. Convention CIPM MRA, 14.10.1999. Mutual recognition of national measurement standards and of calibration and measurement certificates issued by national metrology institutes (In Russ.)

81. Bureau International des Poids et Mesures [электронный ресурс]: Determination of Glucose in Human Serum and Determination of Creatinine in Human Serum. Final Report April 2018. URL: https://www.bipm.org/utls/common/pdf/final_reports/QM/K11/CCQM-K11.2_and_12.2.pdf (дата обращения 08.05.2019)

82. Bureau International des Poids et Mesures [электронный ресурс]: Determination of Total Cholesterol in Human Serum. Final Report. April 2018. URL: https://www.bipm.org/utls/common/pdf/final_reports/QM/K6/CCQM-K6.2.pdf (дата обращения 08.05.2019)

83. Bureau International des Poids et Mesures [электронный ресурс]: High Polarity Analytes in Biological Matrix: Determination of Urea and Uric Acid in Human Serum. Final Report. July 2018. URL: https://www.bipm.org/utls/common/pdf/final_reports/QM/K109/CCQM-K109.pdf (дата обращения 08.05.2019)

84. Biljak VR, Honovi c L, Matica J et al. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. *Biochem Med* 2017; 27(1): 153–176

85. W. Greg Miller and Graham R. D. Jones. Estimated Glomerular Filtration Rate; Laboratory Implementation and Current Global Status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(1): 7–13

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Каюков Иван Глебович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра. Тел.: 8(981)8153949; E-mail: kvaka55@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0793-5629

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: 8(12)3386901; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Тимшина Евгения Ивановна, биохимик-технолог
196006, Санкт-Петербург, ул. Цветочная, д. 16, лит. М, 2-й этаж. Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «АБРИС+», ООО «НПФ «АБРИС+». Тел.: 8(921)4019054; E-mail: eugenia.timshina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0634-267X

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт

нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: 8(12)3386901; E-mail: zubina@list.ru ORCID: 0000-0001-8491-7016

Михеева Алена Юрьевна, канд. хим. наук
190005, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19. Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева, Научно-исследовательский отдел государственных эталонов в области органического и неорганического анализа, ведущий научный сотрудник. Тел.: 8(911)2507022; E-mail: may@b10.vniim.ru. ORCID: 0000-0003-1032-5653

Бердичевский Григорий Михайлович
190005, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19. Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева, Научно-исследовательский отдел государственных эталонов в области органического и неорганического анализа, инженер 2-й категории. Тел.: 8(812)-2517601; E-mail: bgm@b10.vniim.ru ORCID: 0000-0002-2152-9881

About the authors:

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, Leo Tolstoy st. 17, build 54, First Pavlov State Medical University, Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Phone: 8(981)8153949; E-mail: kvaka55@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0793-5629

Olga V. Galkina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, Leo Tolstoy st. 17, build 54, First Pavlov State Medical University, Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Laboratory of Biochemical Homeostasis, Head. Phone: 8(12)3386901; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Eugenia I. Timshina, Biochemistry technologist
Affiliations: 196006, Russia, Tsvetochная st. 16, Limited Liability Company «Scientific and Production Firm «АБРИС+». Phone: 8(921)4019054; E-mail: eugenia.timshina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0634-267X

Irina M. Zubina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, Leo Tolstoy st. 17, build 54, First Pavlov State Medical University, Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Laboratory of Biochemical Homeostasis Phone: 8(12)3386901; E-mail: zubina@list.ru ORCID: 0000-0001-8491-7016

Alena U. Miheeva, PhD in Chemistry, Leading researcher
Affiliations: 196006, Russia, Moskovsky pr. 19, The D.I. Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, Research department of state standards in the field of organic and inorganic analysis. Phone: 8(911)2507022; E-mail: may@b10.vniim.ru. ORCID: 0000-0003-1032-5653

Grigory M. Berdichevsky, Engineer 2nd category
Affiliations: 196006, Russia, Moskovsky pr. 19, The D.I. Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, Research department of state standards in the field of organic and inorganic analysis. Phone: 8(812)2517601; E-mail: bgm@b10.vniim.ru, ORCID: 0000-0002-2152-9881

Поступила в редакцию: 07.06.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 07.06.2019

Accepted for publication: 20.05.2020