

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, В.Л.Эмануэль, 2012
УДК 577.152.4

И.Г. Каюков^{1,2}, А.В. Смирнов^{1,3}, В.Л. Эмануэль⁴

ЦИСТАТИН С В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

I.G. Kayukov, A.V. Smirnov, V.L. Emanuel

CYSTATIN C IN CURRENT MEDICINE

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра нефрологии и диализа, ³кафедра пропедевтики внутренних болезней, ⁴кафедра клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре рассмотрены возможности применения эндогенного индикатора функционального состояния почек – цистатина С (*Цис С*). Дана оценка результатам использования *Цис С* как маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у взрослых и детей. Проанализированы перспективы применения этого параметра в диагностике острого повреждения почек. Оценена также целесообразность его использования в кардиологии и диabetологии. Имеющиеся данные позволяют полагать, что это соединение может давать довольно объективную оценку величины СКФ. При этом, *Цис С*, по-видимому, несколько превосходит другие рутинные методы определения СКФ в у детей и пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее, результаты применения *Цис С* в клинической практике не однозначны и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, острое повреждение почек, сердечно-сосудистый риск.

ABSTRACT

The review considers the possibility of an endogenous indicator of renal function -cystatin C (Cys C). The estimation results of the use of Cys C as a marker of glomerular filtration rate (GFR) in adults and children. The prospects of this parameter in the diagnosis of acute kidney injury. Evaluated the feasibility of its use in cardiology and diabetology. Available data suggest that this compound may provide a fairly objective estimate of GFR. In addition, Cys C seems somewhat superior to other routine methods for determining GFR in children and patients with diabetes mellitus. Nevertheless the results use of Cys C in clinical practice is inconclusive and require further research.

Key words: cystatin C, glomerular filtration rate, acute kidney injury, cardiovascular risk.

ВВЕДЕНИЕ

Гломерулярная ультрафильтрация – основной процесс мочеобразования. Она решающим образом определяет возможности почек по выполнению практически всех их многообразных функций. Естественно, что оценка состояния данного процесса привлекала и продолжает привлекать пристальное внимание врачей разных специальностей: нефрологов, кардиологов, трансплантологов, эндокринологов, педиатров, реаниматологов и др.

В последнее время актуальность разработки простых, надежных и хорошо воспроизводимых методов оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в клинической практике возросла еще более. Это обусловлено введением в практику понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП) [1–5].

Тяжесть (стадия) ХБП определяется именно уровнем уменьшения СКФ. Кроме того, стойкое

снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес дает основания для установления диагноза ХБП даже при отсутствии других признаков повреждения почек. Современная классификация тяжести ХБП предполагает стратификацию ее тяжести на 6 стадий/подстадий (табл. 1) [5].

Степень снижения СКФ весьма тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования хронических нефропатий. Наконец, исходный уровень СКФ на момент наблюдения, наряду с другими факторами, позволяет довольно надежно оценивать прогноз заболевания у конкретного индивидуума [1]. Соответственно снижение величины СКФ в единицу времени (месяц, год) является важнейшей характеристикой скорости прогрессирования ХБП.

Несмотря на то, что проблема оценки СКФ в клинике разрабатывается около восьми десятков лет, многие вопросы остаются нерешенными. Все это заставляет постоянно совершенствовать мето-

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ Нефрологии. Тел.: (812)-346-39-26, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Таблица 1

Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Стадии по СКФ, описание и границы (мл/мин/1,73 м ²)	Обозначение	Характеристика	Уровень СКФ
	С 1	Высокая и оптимальная	>90
	С 2	Незначительно сниженная	60–89
	С 3а	Умеренно сниженная	45–59
	С 3б	Существенно сниженная	30–44
	С 4	Резко сниженная	15–29
	С 5	Терминальная почечная недостаточность	<15

ды определения данного параметра, модифицируя как известные способы, так и выдвигая новые подходы. К последним относятся предложения по использованию с этой целью сывороточной концентрации цистатина С (*Цис С*) – эндогенного индикатора СКФ, обладающего рядом очень интересных особенностей.

ПРИНЦИПЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКФ

Определение СКФ в целой почке (во всех нефронах почек) базируется на ряде принципов. Их теоретическая основа достаточно хорошо разработана, хотя и имеются ряд проблем, которые требуют дополнительного разрешения. Здесь следует остановиться только на некоторых основных положениях.

Для установления значения СКФ у конкретного индивидуума следует выбрать вещество, которое соответствует нескольким условиям (рис. 1). Оно должно выделяться из организма только почками. Данное вещество обязано свободно фильтроваться в сосудистых клубочках, но не подвергаться канальцевой реабсорбции или секреции. Оно не может также метаболизироваться в организме (в том

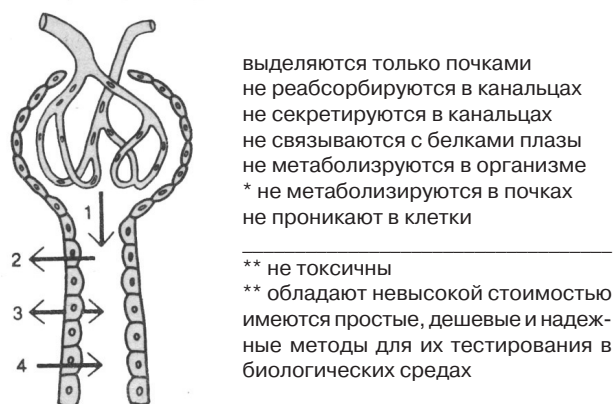


Рис. 1. Основные требования к индикаторам СКФ. 1 – гломерулярная ультрафильтрация, 2 – канальцевая реабсорбция, 3 – канальцевая синтез-секреция, 4 – канальцевая секреция. * Цистатин С полностью метаболизируется в канальцах. ** Обязательны для экзогенных индикаторов.

числе и почечной ткани). Наконец, это вещество не должно связываться с белками плазмы, но обязательно свободно распределяться во внеклеточном пространстве. Желательным также является и то, чтобы это вещество не слишком интенсивно поступало внутрь клеток (см. рис. 1).

Дополнительными условиями служат доступность данного вещества, его безвредность для организма, наличие простых и надежных методов измерения в биологических жидкостях, отсутствие в плазме крови и моче соединений, которые вступали бы в перекрестные реакции с тест-системами, применяемыми для определения концентрации этого вещества. Немаловажно, что химические соединения (гломерулотропные тест-агенты), применяемые в массовых определениях СКФ, должны обладать невысокой стоимостью [6].

Гипотетическое вещество, соответствующее всем перечисленным выше требованиям, получило название «идеального маркера СКФ» или «идеального индикатора СКФ» [6, 7].

При использовании «идеальных маркеров СКФ» оказываются справедливыми следующие простые соотношения (рис. 2). Обозначим: *C* – объем жидкости, переходящий из просвета гломерулярных капилляров в мочевое пространство клубочка в единицу времени; *P* – концентрация гломерулотропного тест-агента в плазме крови; *U* – концентрация того же тест-агента в моче; *V* – объем мочи, выделенный за определенный интервал времени.

Согласно принятым условиям, вещество, используемое в качестве тест-агента, не изменяется, не секретируется и не реабсорбируется. Напротив, вода в канальцах подвергается обратному

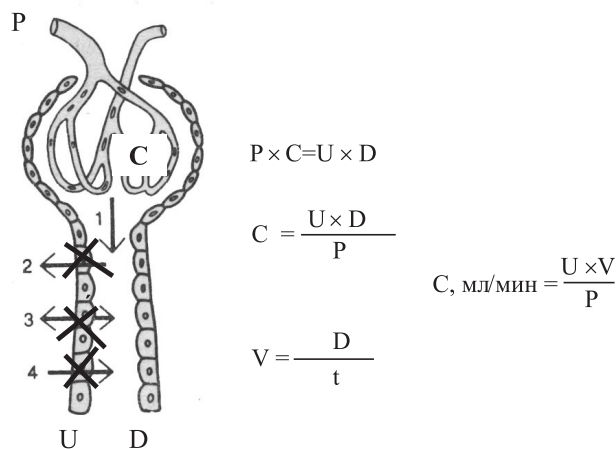


Рис. 2. Определение почечного клиренса гломерулярных маркеров. *P* – концентрация тест-агента в плазме (сыворотке) крови, *C* – клиренс (скорость клубочковой фильтрации), *U* – концентрация тест-агента в моче, *D* – диурез за период сбора мочи, *t* – длительность периода сбора мочи, *V* – минутный диурез (мл/мин). Остальные обозначения см. рис. 1.

му всасыванию. В такой ситуации концентрация тест-агента в окончательной моче окажется выше его концентрации в плазме крови, но общее количество вещества, поступившего в окончательную мочу, будет равно его количеству, профильтровавшемуся в клубочках, т.е.:

$$C \times P = U \times V \quad (1).$$

$$\text{Откуда: } C = U \times V / P \quad (2).$$

В данном случае величина «С» очевидно равна значению СКФ. Данная величина получила еще одно название «клиренс» (от англ. clearance – очищение). Заметим, что в представленном случае правильнее использовать термин «почечный клиренс», поскольку в клинической физиологии понятие клиренса имеет более широкое толкование. В частности, известен так называемый «плазматический клиренс», который в определенных ситуациях также может служить основой для измерения СКФ.

Возвращаясь к уравнениям (1) и (2), нетрудно заметить, что они могут реально использоваться только при одном непереносимом условии: *концентрация гломерулотропного вещества в плазме крови на протяжении всего исследования должна оставаться постоянной*. Действительно, концентрацию вещества в плазме или сыворотке крови легко определить в любой конкретный момент времени. Напротив, выражение, входящее в числитель формулы (2) (количество гломерулотропного маркера, поступившее в мочу) за бесконечно короткий отрезок времени, соответствующий моменту забора крови, на практике измерить невозможно. Очевидно, что определение диуреза требует некоторого временного интервала. Тогда, если концентрация вещества в плазме крови изменяется, то просто неизвестно к какому ее значению следует относить количество гломерулотропного маркера, выделившегося с мочой (рис. 3).

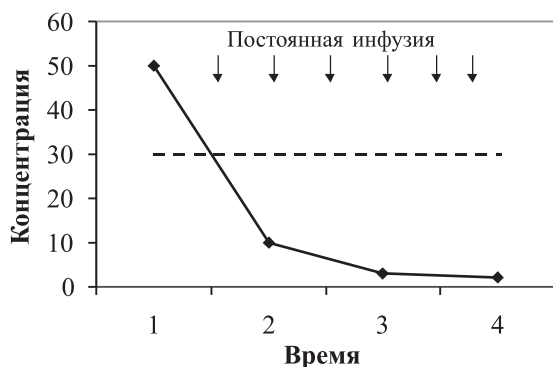


Рис. 3. Изменения концентрации экзогенного гломерулотропного тест-агента при однократном введении в плазму крови (сплошная линия) и постоянной инфузии (пунктир).

Существуют три основных варианта выхода из данной ситуации. Одним из них был поиск эндогенного метаболита, который образуется в организме с относительно постоянной скоростью, и особенности дальнейших превращений и почечного транспорта которого более или менее соответствуют свойствам идеального гломерулотропного тест-агента. Очевидно, что при соблюдении этих условий концентрация такого метаболита в плазме крови при стабильном уровне СКФ также будет оставаться относительно постоянной. Последнее легко дает возможность реализовать принципы, описанные уравнениями (1) и (2).

Понятно, что при снижении СКФ должен наблюдаться рост концентрации эндогенного гломерулотропного маркера в плазме крови, пропорциональный уменьшению интенсивности гломерулярной фильтрации. Данное обстоятельство позволяет косвенно характеризовать состояние СКФ на основе только измерения плазматической или сывороточной концентрации этого вещества. В таком случае не нужно прибегать к сбору мочи и определению величины клиренса соответствующего метаболита. К эндогенным маркерам СКФ относятся, прежде всего, *креатинин*, в какой-то мере – *мочевина* и *Цис С*. Последний характеризуется весьма своеобразными особенностями внутрипочечной кинетики, которые значительно отличаются от свойственных идеальным гломерулотропным тест-агентам. Тем не менее ряд обстоятельств, которые и являются основным предметом настоящего сообщения, по-видимому, позволяет расценивать концентрацию *Цис С* в плазме или сыворотке крови как вполне удовлетворительную косвенную характеристику величины СКФ.

Другим направлением в разработке подходов к измерению СКФ, применимых на практике, стало предложение методов, основанных на постоянной инфузии экзогенных гломерулотропных тест-агентов. В данном случае стремятся добиться постоянства плазматической концентрации соответствующего индикатора, уравневав скорость его выведения почками постоянной добавкой вещества с помощью внутривенного капельного введения (см. рис. 3) [6, 7]. Альтернативой этим методам может служить подкожное введение соответствующих препаратов (^{125}I -йоталамат), которые, постепенно всасываясь в кровяное русло из депо подкожной жировой клетчатки, обеспечивают относительную стабильность плазматической концентрации [8, 9].

В настоящее время известно много природных и синтетических химических соединений, пригодных для определения СКФ (рис. 4).

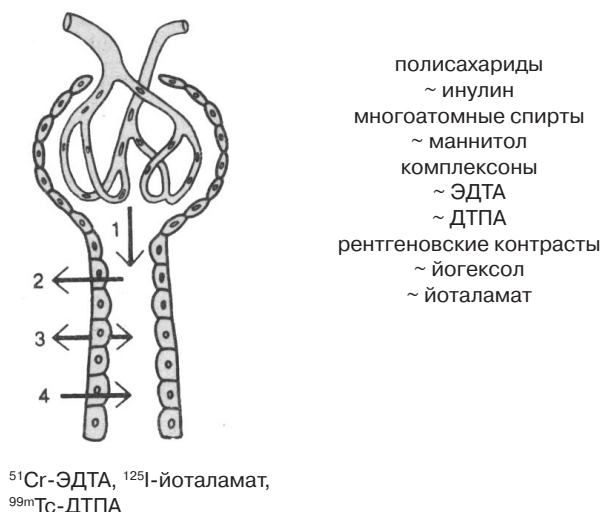


Рис. 4. Основные экзогенные маркеры СКФ. Остальные обозначения см. рис. 1.

Молекулы этих веществ, как правило, электро нейтральны. Молекулярная масса данных соединений не превышает 10000 Да (молекулярная масса инулина, например, составляет 5200 Да). Все это позволяет им пересекать стенки капилляров клубочка также легко, как воде и электролитам [6, 7].

Третий основной подход, позволяющий количественно определять СКФ, в том числе и у пациентов с ХБП, основан на однократном внутривенном болюсном введении соответствующего индикатора. При использовании данного принципа обычно учитывается то, что изменения плазматической концентрации гломерулотропного тест-агента после однократного введения подчиняются определенным закономерностям, как правило, соответствующим экспоненциальному закону. Установление параметров, характеризующих скорость убыли того или иного маркера из плазмы, объемы распределения, дозу и величины плазматических концентраций соответствующего тест-агента в конкретные моменты времени, в конечном итоге, позволяет вычислить уже упомянутый плазматический клиренс этого вещества. Основой для таких расчетов обычно служат математические модели клиренса, как правило, «однокамерная» («моноэкспоненциальная») или «двухкамерная» («биэкспоненциальная»). В случае применения соединений, поведение которых в организме подчиняется условиям гломерулотропных индикаторов, величина плазматического клиренса оказывается практически равной величине его почечного клиренса и, следовательно, равной значению СКФ. Существенным достоинством многих (но не всех) методов определения СКФ на основе плазматического клиренса является

возможность отказа от сбора мочи. При применении данного подхода чаще используют гломерулотропные соединения, меченные радионуклидами (обычно комплексоны или рентгеновские контрасты). Последнее позволяет существенно упростить измерение концентраций этих препаратов в биологических средах, а также создает еще ряд дополнительных преимуществ.

На основе описанных выше принципов определения СКФ разработано очень большое количество способов и их модификаций, позволяющих с той или иной степенью надежности оценивать СКФ. Даже просто упомянуть эти методы и их варианты едва ли возможно. Не менее трудно и классифицировать все возможности определения скорости гломерулярной фильтрации. Поэтому ниже представлена не классификация, а только более или менее упорядоченное перечисление ряда известных способов оценки СКФ.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СКФ

МЕТОДЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ВВЕДЕНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ГЛОМЕРУЛОТРОПНОГО ТЕСТ-АГЕНТА

Методы косвенной оценки величины СКФ, основанные на однократном заборе крови

- концентрация креатинина в сыворотке крови
- концентрация цистатина С в сыворотке или плазме крови
- концентрация мочевины в сыворотке крови (имеет историческое значение)

Методы, связанные с однократным забором крови и сбором мочи

- клиренс креатинина (расчет величины СКФ по формуле UV/P)
~ в том числе при подавлении канальцевой секреции креатинина циметидином
- полусумма клиренсов креатинина и мочевины
- клиренс мочевины (имеет историческое значение)

«Расчетное» определение СКФ на основе однократного забора пробы крови

- формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault, MDRD, CKD-EPI и др.

~ в том числе использование формулы D.W. Cockcroft и M.H. Gault после подавления канальцевой секреции креатинина циметидином

- величина «обратной креатининемии»
- «расчетное» определение СКФ на основе концентрации цистатина С в сыворотке

Методы, основанные на определении клеточной массы тела с помощью биоэлектрического импеданса

МЕТОДЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВВЕДЕНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО ГЛОМЕРУЛОТРОПНОГО ТЕСТ-АГЕНТА

Постоянная внутривенная инфузия тест-агента (клиренс инулина или других гломерулотропных веществ)

- со сбором мочи
~ в том числе с катетеризацией мочевого пузыря
- без сбора мочи (учет скорости инфузии тест-агента)

Однократное внутривенное введение гломерулотропных тест-агентов (обычно комплексоны, меченные радиоизотопами: ^{51}Cr -ЭДТА, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА и др., или рентгеновские контрасты, в частности, йогексол)

- с многократными заборами проб крови и расчетом СКФ, как правило, по «двухкамерной» математической модели клиренса
- с двумя заборами проб крови (расчет величины СКФ по «однокамерной» модели клиренса)
- с двумя заборами проб крови и регистрацией скорости убыли гломерулотропного тест-агента, меченного радиоизотопом, внешним детектором (расчет СКФ, как правило, по «двухкамерной» математической модели клиренса)
- с одним забором пробы крови (расчет СКФ на основе эмпирических уравнений регрессии)
- одноразовое внутривенное введение с последующим использованием гамма-камеры
- одноразовое внутривенное введение со сбором мочи
~ с расчетом величины СКФ по формуле UV/P
~ с последовательным сбором порций мочи и расчетом величины СКФ по «однокамерной» модели клиренса

Однократное подкожное введение гломерулотропного тест-агента (^{125}I -йоталамат) со сбором мочи и расчетом величины СКФ по формуле UV/P .

ПРОИСХОЖДЕНИЕ, СТРОЕНИЕ, КАТАБОЛИЗМ И ФУНКЦИИ ЦИСТАТИНА С

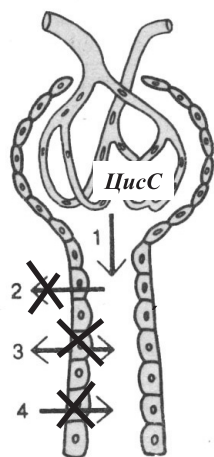
Цис С – основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13343–13359 Да). Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащим ко второму типу суперсемейства цистатинов [10–12]. *Цис С* оказывает выраженный ингибирующий эффект на цистеиновые протеиназы, сходные с папаином, или катепсинами В, Н и L. Два других представителя подобных ингибиторов, выделенные у млекопитающих, получили названия цистатинов А и В [12].

Зрелая, активная форма человеческого *Цис С*

(*Цис С*-мономер) состоит из одной не гликозилированной полипептидной цепи, содержащей четыре характеристических участка, образованных парами цистеиновых остатков, соединенных дисульфидными мостиками [11]. *Цис С*-мономер присутствует практически во всех жидкостях тела, наибольшие его количества определяются в цереброспинальной жидкости, сперме и молоке, причем концентрация *Цис С* в цереброспинальной жидкости примерно в 5,5 раза выше, чем в сыворотке крови. Определимые уровни пептида выявляются в слюне и моче [11–18].

Биосинтез *Цис С* детерминируется *CST3*-геном, который располагается на 20-й хромосоме. Ген, контролирующий биосинтез данного протеина, экспрессируется практически во всех ядро-содержащих клетках и является геном «домашнего хозяйства» [11, 12, 19]. Структура гена *Цис С* и его промотера, как представителей типа генов «домашнего хозяйства», определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ [19]. Постоянство продукции *Цис С*, как и других сходных с ним ингибиторов, предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза, которая чревата самыми негативными последствиями. В силу этих обстоятельств продукция *Цис С* считается мало зависящей от различных факторов: воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма [19–26].

Принято считать, что элиминация *Цис С* из циркуляции более чем на 99% осуществляется почками. *Цис С* свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах. В интактном виде его молекула, как полагают, не подвергается ни канальцевой реабсорбции, ни секреции. В этом смысле *Цис С* может считаться, если не идеальным, то очень близким к нему маркером СКФ. В то же время, дальнейшая внутривисочечная кинетика *Цис С* значительно отличается от подавляющего большинства других тест-агентов, использующихся при измерении объема клубочковой фильтрации. При попадании в тубулярный просвет и в процессе реабсорбции в проксимальном извитом канальце *Цис С* практически полностью метаболизируется (рис. 5). Поэтому концентрация *Цис С* в сыворотке крови должна быть строго обратно связана с величиной СКФ. В данной связи сывороточный уровень цистатина С многие признают вполне приемлемой оценкой СКФ, имеющей определенное преимущество перед другими доступными мерами последнего параметра (см. рис. 5) [24–29 и др.].



Цистатин С

- протеин, образующийся в ядерных клетках с постоянной скоростью;
- свободно фильтруется в клубочках;
- полностью метаболизируется в проксимальных канальцах в процессе реабсорбции;
- продукция не зависит от массы тела, пола, наличия воспалительных процессов или опухолей;
- концентрация Цис С в плазме обратно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем *Scr*.

Рис. 5. Обоснования применения концентрации Цис С в сыворотке крови для оценки СКФ. Остальные обозначения см. рис. 1.

Исходя из наличия функциональной зависимости между концентрацией Цис С в сыворотке крови и величиной СКФ, рядом авторов предложены уравнения, выведенные как с помощью регрессионного анализа, так и на основе представлений об особенностях кинетики данного вещества в организме. С помощью таких уравнений, ориентируясь на сывороточный уровень этого пептида, можно рассчитать значения СКФ, выраженные в привычных мл/мин (табл. 2).

ЦИСТАТИН С КАК МАРКЕР СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Основным условием доказательности преимущества одного косвенного метода перед другим может служить сравнение их обоих с некоторым «золотым стандартом». Очевидно, что в качестве

таких стандартов в рассматриваемом контексте могут выступать клиренс инулина или клиренсы комплексонов или рентгеновских контрастов. К сожалению, далеко не во всех работах, даже выполненных в последние время, соблюдается правило «золотого стандарта» [29–36]. Отсутствие референтного метода не всегда полностью опровергает полученные выводы, хотя создает определенные проблемы.

В ряде исследований действительно было показано, что сывороточная концентрация Цис С или $1/\text{Цис С}$ лучше коррелируют с величиной СКФ, чем *SCr* или $1/\text{SCr}$ [37–42].

Не менее интересным и практически важным является вопрос о диагностическом соответствии результатов оценки СКФ с помощью Цис С и «расчетных методов»: *CCrCG*, *MDRD*, *CKD-EPI* и др. L. Risch и соавт. [43] при исследовании пациентов с трансплантацией почки обнаружили лучшую корреляцию между Цис С и СКФ, чем между *CCrCG* и СКФ.

У пожилых людей R. Hojs и соавт. [44] также нашли достоверно более высокие значения коэффициента корреляции величины обратной цистатинемии с клиренсом ^{51}Cr -ЭДТА, чем значения этого коэффициента с *CCrCG*. Позже эта же группа представила данные о том, уравнения для расчета СКФ на базе Цис С в популяции пациентов с ХБП обеспечивают лучшее соответствие с клиренсом ^{51}Cr -ЭДТА, чем формулы, основанные на *SCr* [45]. Аналогичные данные были получены у реципиентов почечного трансплантата [46], пациентов с коронарной болезнью сердца, подвергшихся оперативному вмешательству [47], боль-

ных со злокачественными опухолями головы и шеи [48], а также в некоторых других популяциях [49–51].

В ряде работ такие данные, правда, не были подтверждены [37, 52–56]. Однако, как следует из большинства этих исследований, методы оценки СКФ, основанные на Цис С, давали, по крайней мере, не худшие результаты, чем способы, базирующиеся на *SCr*.

С другой стороны – применение такого метода статистической обработки

Таблица 2

Уравнения для расчета величины СКФ на основе плазматической или сывороточной концентрации Цис С у взрослых

Уравнение	Автор
1. $\text{СКФ}_{(1,73/\text{м}^2)} = -4,32 + 8,35/\text{Цис С}$	F.J. Hoek и соавт. [2003]
2. $^*\text{СКФ} = 77,24 \times \text{Цис С}^{-1,2623}$	A. Larsson и соавт. [2004]
3. $^{**}\text{СКФ} = 99,43 \times \text{Цис С}^{-1,5837}$	
4. $\text{СКФ}_{(1,73/\text{м}^2)} = 3,7 + 34,6/\text{Цис С}$	R.P. Woitas и соавт. [2000]
5. $1\text{СКФ} = 124/\text{Цис С} - 22,3$	P. Sjostrom и соавт. [2005]
6. $\text{СКФ} = 86,49 \times \text{Цис С}^{-1,686} \times (0,948\text{ж})$	A. Crubb и соавт. [2005]
7. $\text{СКФ} = 66,8 \times \text{Цис С}^{-1,30}$	A.D. Rule и соавт. [2006]
8. $\text{СКФ} = 79,901 \times \text{Цис С}^{-1,4389}$	M. Flodin и соавт. [2007]
9. $\text{СКФ} = (100/\text{Цис С}) - 14$	M. Tidman и соавт. [2008]
10. $\text{СКФ} = 127,7 \times \text{Цис С}^{-1,17} \times \text{ВЗ}^{-0,13} (\times 0,91\text{ж}; \times 1,06\text{чк})$	L.A. Stevens и соавт. [2008]
11. $\text{СКФ} = 177,6 \times \text{Cr}^{-0,65} \times \text{Цис С}^{-0,57} \times \text{ВЗ}^{-0,20} (\times 0,82\text{ж}; \times 1,11\text{чк})$	L.A. Stevens и соавт. [2008]
12. Среднее <i>MDRD</i> плюс СКФ 9.	M. Tidman и соавт. [2008]

Примечание. ж – женщины; ВЗ – возраст, г; чк – чернокожие.

как ROC-анализ привело некоторых авторов к заключению о том, что концентрация *Цис С* в сыворотке крови обладает большей диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении снижения СКФ, чем концентрация креатинина. Эти данные, во-первых, позволяют на основе *Цис С* более рано и надежно выявлять определенные критические уровни СКФ (например, 60 мл/мин, что важно, в том числе, для диагностики ХБП) [57]. Во-вторых, они наводят на мысль о том, что при достижении определенной заданной степени снижения СКФ уровень *Цис С* имеет более высокую вероятность возрастания, чем уровень сывороточного креатинина [37, 39–41, 52, 57, 58].

Очень важно то, что на основе рСКФ, определенной по уровню *Цис С*, в популяции можно намного более надежно прогнозировать последующее развитие тяжелых осложнений, в том числе наступление терминальной почечной недостаточности или смертельного исхода, чем на оценках СКФ, базирующихся на концентрации сывороточного креатинина [59, 60].

Наконец, в пользу *Цис С*, как маркера СКФ, свидетельствуют и данные мета-анализа, посвященного данной проблеме. В его итоге были подтверждены преимущества *Цис С* перед *SCr*: К сожалению, работы, результаты которых вошли в метаанализ, были ограничены декабром 2001 г. [26].

Все приведенные выше данные дают серьезные основания для более широкого использования *Цис С* в практике современной нефрологии. При этом, *Цис С* может играть существенную роль в выявлении реципиентов почечного трансплантата с наиболее высоким риском развития тяжелых осложнений [61].

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИСТАТИНА С В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ И ЕЕ СТАБИЛЬНОСТЬ

При оценке СКФ качество определения гломерулотропных маркеров в биологических жидкостях имеет особое значение. Недостаточная чувствительность или специфичность соответствующего аналитического метода может существенно дискредитировать результаты исследования и привести к неверным клиническим заключениям. *Цис С* обычно определяется с помощью трех методов. ELISA – наиболее подходит для выявления *Цис С* в низких концентрациях. Недостаток этого способа – длительное время, необходимое для получения результата. Нефелометрия [62] и турбидиметрия [63] могут обеспечить быстрое установление концентрации *Цис С*. Имеющиеся дан-

ные свидетельствуют о том, что доступные аналитические методы определения *Цис С* заметно превосходят способы измерения креатинина, по крайней мере, основанные на повсеместно используемой реакции Яффе, низкая чувствительность и особенно специфичность которой общеизвестны. Они служат одной из основных причин, существенно ограничивающих применение *SCr* для оценки СКФ во многих клинических ситуациях.

Большая чувствительность и специфичность аналитических методов определения *Цис С* должно считаться одним из важных аргументов в его пользу по сравнению с *SCr*. Тем не менее, следует иметь в виду, что по некоторым данным интраиндивидуальная вариабельность сывороточной или плазматической концентрации цистатина может оказаться достаточно существенной [64, 65], хотя это не подтверждено результатами других исследований [37].

Продукция и соответственно сывороточная концентрация *Цис С* считаются относительно стабильными и мало зависящими от различных факторов [19–26, 66].

Однако есть сведения о том, что она может испытывать влияния возраста, пола, массы тела, роста, курения, повышенного уровня С-реактивного белка, глюкокортикоидов, иммуносуппрессоров и противоопухолевых средств [67–72]. Сывороточная концентрация *Цис С* у пациентов с распространенной меланомой и раком прямой кишки была достоверно больше, чем у больных с единичной меланомой или здоровых людей [73]. Однако в другом исследовании этой же группы авторов, выполненной на больных с меланомой, раком желудка и раком яичников, не было зарегистрировано значимых различий в концентрациях *Цис С* в сыворотке между пациентами с наличием или отсутствием метастазов. Уровень этого пептида значимо не менялся и в процессе химиотерапии [30].

ЦИСТАТИН С ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК

В практику современной медицины начинает входить еще одно новое понятие – острое повреждение почек (ОПП). Концепция ОПП по ряду позиций сходна с концепцией ХБП и причины, приведшие к разработке двух этих подходов, во многом аналогичны. Основным преимуществом ОПП является то, что оно устраняет огромное количество разночтений в терминологии, диагностике и стратификации тяжести многочисленных острых ситуаций, вызывающих быстрое развитие нарушений

функционального состояния почек. Очевидно, что термин ОПП должен неизбежно вытеснить привычное словосочетание «острая почечная недостаточность» (ОПН). В международной медицинской литературе это уже произошло и, надо полагать, аналогичная перестройка скоро произойдет и в отечественной медицине.

Не рассматривая в деталях многие интересные стороны концепции ОПП, отметим один момент. Понятие ОПП предполагает выявление определенных признаков («маркеры ОПП»), позволяющих достаточно четко выявлять именно «остроту» патологического процесса. Наиболее четко здесь просматривается аналогия с таким известным маркером остроты поражения миокарда, как тропонин. В настоящее время круг биомаркеров острого повреждения почек уже достаточно хорошо очерчен. При этом *Цис С* в диагностике ОПП занимает весьма достойное место [74].

Сывороточный *Цис С* позволял предсказывать развитие острой почечной недостаточности (ОПН) на 1–2 дня ранее, чем *SCr* [75]. Наряду с другими биомаркерами, *Цис С* оказался надежным независимым предиктором наступления смерти в течение ближайших 7 сут или необходимости начала заместительной почечной терапии [76].

Существенно, что *Цис С* может служить предиктором не только ближайшего, но и отдаленного прогноза ОПП. Так, М. Bell и соавт. показали, что у пациентов с высокими уровнями *Цис С* в сыворотке крови (третий-четвертый квартили) кумулятивная выживаемость в течение 1000 дней была достоверно ниже, чем у больных с меньшими уровнями этого пептида. Сывороточный креатинина такими прогностическими возможностями не обладал [77]. Аналогичные данные были получены М.У. Chung и соавт. у пациентов с циррозом печени и ОПП [78].

ЦИС С КАК ПРЕДИКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Наличие тесной взаимосвязи между патологией почек и сердечно-сосудистой системы общеизвестно. Взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генера-

тором и традиционных, и нетрадиционных факторов риска. Таким образом, замыкается сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимоотношенность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двуправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум [79].

С этих позиций часто упоминаемый в специальной литературе *кардиоренальный(ные) синдром(ы)* [80, 81] можно рассматривать как частные случаи кардиоренального континуума.

В рамках кардиоренального континуума снижение СКФ становится важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и кардиоваскулярной смертности [82].

В ряде крупных популяционных исследований показано, что даже начальное снижение функции почек, когда уровень креатинина в сыворотке крови «нормален» или только незначительно повышен, сопровождается резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [83–85].

Результаты ряда других исследований подтвердили, что ухудшение функционального состояния почек при эссенциальной гипертензии связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [86, 87].

Наконец, в ряде метаанализов, включавших сотни тысяч и даже миллионы случаев, было показано, что критический уровень СКФ, при котором начинает отчетливо возрастать риск как общей, так и кардиоваскулярной смертности, составляет, примерно, 75 мл/мин [88, 89].

Очевидно, что значение такого потенциально маркера СКФ, как *Цис С*, не могли не оценить в качестве предиктора развития кардиоваскулярных осложнений [90].

В целом ряде исследований, объектом изучения которых были самые разные популяции, найдены довольно четкие ассоциации между повышением сывороточного уровня *Цис С* или величин СКФ, рассчитанной на его основе, и частотой «кардиоваскулярных событий» [91–103].

При этом под понятием «кардиоваскулярные» события могут объединяться самые разные состояния и исходы: смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, коронарная болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, инсульт, острая и хро-

ническая сердечная недостаточность и др. В данной связи наиболее интересны исследования, в которых изучались ассоциации *Цис С* с конкретными поражениями сердечно-сосудистой системы.

Цистатин С в прогнозе кардиоваскулярной смерти. Анализ результатов одного из фрагментов крупного популяционного исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) показал, что *Цис С* ассоциируется с общей смертностью у мужчин, принадлежащих к средне-высоким группам коронарного риска и уровнем кардиоваскулярной летальности у женщин из группы низкого риска [104].

В проспективном исследовании пожилых мужчин уровень рСКФ, оцененный на основе *Цис С*, также был отчетливо связан с сердечно-сосудистой смертностью. Причем эта взаимосвязь не зависела от других общепринятых факторов кардиоваскулярного риска [105].

Аналогичные данные представлены в другой работе (11 909 участников исследований Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – MESA – и Cardiovascular Health Study – CHS). Интересно, что по данным этих исследователей оценка СКФ только на базе *Цис С* оказалась более надежным критерием прогноза кардиоваскулярной летальности, чем определение этого параметра на основе SCr или комбинированного применения *Цис С* и SCr [59].

У 1827 пациентов с коронарной болезнью сердца и уровнем рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² *Цис С* оказался надежным предиктором прогноза кардиоваскулярной смерти, независимо от классических факторов коронарного риска или N-терминального проВ-типа натрийуретического пептида. При этом сывороточный креатинин не ассоциировался с исходом коронарной болезни [106].

Сывороточная концентрация *Цис С* у пожилых людей была отчетливо связана с большим риском кардиоваскулярной смертности, тогда как аналогичная связь SCr была крайне слабой или отсутствовала вовсе [107, 108]. Сходные данные были получены R. Deo и соавт. На материале исследования Health, Aging and Body Composition (3044 сохраненных пациентов в возрасте 70–79 лет на момент включения при сроке наблюдения 6 лет). Высокие уровни *Цис С* ассоциировались с большей частотой кардиоваскулярной смертности по сравнению с со средними или низкими значениями этого показателя. Наиболее четко такая зависимость прослеживалась у людей, не имевших на момент включения в исследования признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный уровень сывороточного креатинина у людей без признаков сосудистой па-

тологии также был связан с большим риском кардиоваскулярной смертности [109].

С другой стороны J. Beilby и соавт. нашли, что у пожилых людей сывороточный *Цис С*, сывороточный креатинин и расчетный клиренс креатинина обладают высокой и примерно одинаковой значимостью в смысле прогноза сердечно-сосудистой смертности [110].

У пациентов с острой сердечной недостаточностью и нормальной или умеренно сниженной функцией почек (рСКФ MDRD ≥ 30 мл/мин) установлено, что *Цис С*, но не рСКФ, является надежным предиктором кардиоваскулярной летальности [111].

При ХБП 3–4 ст., недиабетической природы *Цис С* проявил себя надежным предиктором кардиоваскулярной летальности. Интересно, что его прогностическая значимость в таком плане оказалась даже несколько выше, чем СКФ, измеренной по клиренсу йоталамата [112].

Цис С как фактор риска развития сердечной недостаточности. Впервые о наличии взаимосвязи между сывороточным *Цис С* и развитием сердечной недостаточности (СН) в общей популяции сообщили M.J. Sarnak и соавт. на основе материалов исследования Cardiovascular Health Study [113]. Концентрация цистатина С в сыворотке крови ассоциировалась с линейным нарастанием риска развития СН между квинтетами *Цис С*. Напротив, взаимосвязь между риском появления СН и концентрацией сывороточного креатинина или рСКФ носила J-образный характер. Сывороточный *Цис С* оказался лучшей мерой вероятности развития СН, чем SCr, в особенности у людей с «нормальной» функцией почек. Эти результаты нашли подтверждение в последующем сообщении об итогах Cardiovascular Health Study, в котором M.G. Shlipak и соавт. сообщили, что более высокие уровни *Цис С* в сыворотке крови служат независимым предиктором СН у лиц без наличия ХБП, тогда как значения рСКФ (MDRD) таким прогностическими возможностями не обладают [107].

L. Djousse и соавт. на основе результатов исследования Physicians' Health Study продемонстрировали, что повышенные уровни *Цис С* ассоциируются с нарастанием риска развития СН, однако эта взаимосвязь четко прослеживается только у гипертензивных индивидуумов [114]. Эти результаты отличаются от данных, полученных в других популяционных исследованиях, в которых не обнаружено такой особенности гипертензионного статуса [115].

Одним из существенных ограничений большинства работ, в которых изучались взаимоотношения между дисфункцией почек и частотой выявления

сердечной недостаточности, служит отсутствие дифференциации СН на систолическую и диастолическую. Свет на эту проблему, в какой-то мере, пролили результаты еще одного пересмотра данных Cardiovascular Health Study. Было установлено, что *Цис С* линейно связан с риском появления систолической сердечной недостаточности, но такая зависимость в отношении диастолической СН просматривается только при высоких концентрациях *Цис С* в сыворотке крови [116]. Такие данные наводят на мысль о том, что существуют в определенной мере различные патогенетические механизмы, приводящие к формированию двух этих типов СН [115].

Отдельный интерес представляют исследования прогностического значения *Цис С* в плане вероятности развития СН в популяциях высокого риска. Однако таких разработок немного. В сообщении, базирующемся на результатах Heart and Soul Study, включавшего амбулаторных больных с коронарной болезнью сердца, приведены сведения о предикторном значении высоких уровней *Цис С* в отношении появления новых случаев СН [117]. Интересно, что повышенные концентрации *Цис С* примерно с одинаковой надежностью предсказывают нежелательные клинические исходы у пациентов с наличием или отсутствием микроальбуминурии. Это позволяет полагать, что ассоциация между высокими концентрациями *Цис С* и риском развития СН не опосредуется исключительно нарастанием экскреции альбумина с мочой.

Цистатин С при коронарной болезни сердца. У больных с острым инфарктом миокарда концентрация цистатина С в плазме крови оказалась значимо выше, чем у пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией. Кроме того, при дальнейшем наблюдении в течение 6 мес развитие сердечно-сосудистых осложнений ассоциировалось с более высокими плазматическими уровнями *Цис С* [94].

Т. Jernberg и соавт. оценили прогностическую значимость *Цис С* у 726 пациентов, госпитализированных в связи с наличием или подозрением на острый коронарный синдром (АКС) без элевации сегмента ST. Через 40 и 6 мес были оценены наступление смерти или развитие инфаркта миокарда. Высокий уровень сывороточного *Цис С* оказался надежным предиктором летального исхода, но не развития инфаркта [118].

Однако в другой работе (1128 больных с АКС без элевации ST, но с повышением уровня тропонина Т) обнаружена четкая прямая взаимосвязь между концентрацией *Цис С* и развитием инфаркта миокарда в течение 3 лет [100].

В свою очередь, N. Taglieri и соавт. показали, что в течение 1 года наблюдения у пациентов с АКС без элевации ST при высоких уровнях *Цис С* (третий и четвертый квартили) отмечается большая частота сердечно-сосудистых осложнений (комбинация кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии). При этом рСКФ, оцененная по формуле MDRD, или SCr не являлись независимыми предикторами негативных кардиоваскулярных событий у этой категории больных [96].

Обнаружено также, что у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом ST, повышенный уровень *Цис С* может предсказать большую вероятность последующих госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности [98]. У этой же категории больных *Цис С* оказался удовлетворительным предиктором дисфункции левого желудочка в течение 6 мес от инфаркта миокарда [97].

У пожилых пациентов *Цис С* был четко ассоциирован с вероятностью развития острого инфаркта миокарда, тогда как сывороточный креатинин такими прогностическими возможностями не обладал [107].

При анализе риска развития кардиоваскулярных осложнений у 4991 индивидуума – участника популяционного исследования Third National Health and Nutrition Examination Survey со значениями рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² выявлена зависимость между уровнем *Цис С* и вероятностью развития инфаркта миокарда [101].

Интересные данные были получены в результате крупного шведского популяционного исследования Malmö Diet and Cancer (MDC). Изученная когорта включала 5067 участников (средний возраст 58 лет; 60% женщин) без наличия сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения в разработку. Средний срок наблюдения составил 12,8 года (медиана). *Цис С*, наряду с двумя другими биомаркерами, оказался значимым предиктором развития коронарных повреждений [119].

Наконец, одним из результатов уже цитированного исследования Cardiovascular Health Study явилось то, что у лиц с быстрым снижением рСКФ (более 3,0 мл/мин/1,73 м² в год), рассчитанной на основе *Цис С*, отмечалась достоверно большая частота развития инфаркта миокарда в течение 7 лет наблюдения. Эта связь прослеживалась независимо от наличия или отсутствия ХБП [95].

Оценивая риск развития осложнений (совместно кардиоваскулярная смерть и нефатальный инфаркт миокарда) у 1781 больных со стабильной стенокардией в течение 3,6 года, R.B.Schnabel и со-

авт. обнаружили, что *Цис С*, наряду с рядом других биомаркеров, является достоверным независимым предиктором неблагоприятного исхода [120].

Цистатин С в предсказании развития инсульта. Недавно опубликованные результаты метанализа, включавшего 22 509 случаев из 14 работ (в 13 изучались группы высокого риска, в одной – когорта, представляющая общую популяцию), однозначно показали, что высокий уровень *Цис С* является надежным и независимым предиктором развития инсульта [121].

Высокая прогностическая значимость *Цис С* в плане развития инсульта была выявлена и в ряде других исследований [122–124].

Справедливости ради надо отметить, что в отдельных исследованиях прогностическое значение *Цис С* в отношении развития инсульта не было подтверждено [95, 125].

Причины таких расхождений нуждаются в дальнейшем изучении.

Цис С и артериальная гипертензия. В большом популяционном исследовании, выполненном в США, у взрослых лиц без клинически явных признаков ХБП было обнаружено, что более высокие уровни *Цис С* ассоциируются с наличием артериальной гипертензии. Однако такая зависимость прослеживалась только у женщин, но не у мужчин [126].

У больных с эссенциальной гипертензией уровень *Цис С* в сыворотке крови значимо позитивно коррелировал не только с выраженностью альбуминурии, но и с индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной интимы общей сонной артерии и величиной среднего систолического артериального давления, измеренного с помощью суточного мониторинга. Такие данные позволили рассматривать концентрацию *Цис С* в сыворотке крови в качестве чувствительного маркера тяжести повреждений почек и сердца при гипертонической болезни [72].

Кроме того, у гипертензивных пациентов с коронарной болезнью сердца *Цис С* был независимо ассоциирован с тяжестью повреждений венечных сосудов, уровнем гомоцистеина в плазме крови и традиционными факторами риска. Однако он не проявил отчетливого прогностического значения в отношении клинических исходов [127]. При эссенциальной гипертензии обнаружено также, что *Цис С* служит не только маркером почечной функции, но и хронического воспаления [128].

По результатам амбулаторного суточного мониторинга также оказалось, что уровень *Цис С* коррелирует с величинами систолического, диастолического и пульсового АД и уровнем аль-

буминурии [129]. Кроме того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что на ранних стадиях гипертонической болезни *Цис С* или величины СКФ, рассчитанные на его основе, являются лучшими предикторами появления микроальбуминурии, чем клиренс креатинина или значения рСКФ, базирующиеся на SCr [130].

Очень существенно, что у больных с первичной гипертензией концентрация *Цис С* в сыворотке крови оказалась прямо связано с выраженностью гипертрофии миокарда. При этом отчетливой зависимости между SCr или рСКФ на его основе с характеристиками ремоделирования миокарда выявлено не было [131].

Наконец, при эссенциальной гипертензии обнаружена четкая ассоциация *Цис С* с индексом почечного сосудистого сопротивления [132].

Имеющиеся данные, несмотря на определенные оговорки, практически не оставляют сомнений в том, что у гипертоников *Цис С* является значимым предиктором повреждения органов-мишеней: сердца и почек.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИС С В ПЕДИАТРИИ

В практике педиатрии поиск методов точного, малотравматичного, простого и быстрого установления СКФ приобретает, пожалуй, даже большее значение, чем во «взрослой» нефрологии. Даже сравнительно необременительные для взрослых способы оценки этого параметра, связанные с необходимостью количественного сбора мочи, могут создать серьезные трудности для самого маленького пациента, его родителей и медицинского персонала. Проблема усугубляется тем, что у детей часто встречаются расстройства мочеиспускания, например, везикоуретральный рефлюкс или нейрогенный мочевой пузырь. В этих ситуациях измерение СКФ на основе мочевых клиренсов оказывается несостоятельным. Альтернативой могут быть плазматические клиренсы экзогенных гломерулярных маркеров, например, клиренс нерадиоактивного йогексола, но они не являются предметом обычной нефрологии. Поэтому, *Цис С*, как возможный маркер СКФ у детей, привлек значительное внимание соответствующих специалистов [133, 134].

Н. Finney и соавт. измеряли *Цис С* и креатинин в плазме крови у 291 ребенка в возрасте от 1 сут до 17 лет и нашли, что у детей концентрация этого маркера достигает такого же уровня, что у взрослых к одному году, что позволяет использовать ее для оценки СКФ, начиная с этого возраста. Эти же

Таблица 3

Уравнения для расчета величины СКФ на основе плазматической или сывороточной концентрации Цис С у детей

Уравнение	Автор
На основе Цис С	
$91,62 \times (\text{Цис С})^{-1,123}$	G. Filler и соавт. [2003]
$84,69 \times (\text{Цис С})^{-1,680} \times 1,384$ если <14 лет	A.Grubb и соавт. [2005]
$75,94 \times (\text{Цис С})^{-1,17} \times 1,2$ если Тр	M. Zappitelli и соавт. [2006]
На основе Цис С и SCr	
$63,2 \times (\text{SCr}/1,086)^{-0,35} \times (\text{Цис С}/1,2)^{-0,56} \times (\text{MT}/45)^{0,30} \times (\text{годы}/14)^{0,40}$	Y.Bouvet и соавт. [2006]
$43,82 \times e^{0,003 \times \text{Рт}} \times (\text{Цис С})^{-0,635} \times (\text{SCr})^{-0,547}$	M. Zappitelli и соавт. [2006]
$39,1 \times (\text{PT}/\text{SCr})^{0,516} \times (1,8/\text{Цис С})^{0,294} \times (30/\text{SUR})^{0,169} \times (1,099)$ если мужчина $\times (\text{PT}/1,4)^{0,188}$	G.J.Schwartz и соавт. [2009]

Примечание. Тр – трансплантация почки; SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл); Рт (см); PT (м); SUR – концентрация мочевины в сыворотке крови; MT – масса тела (кг).

исследователи обнаружили также, что у новорожденных концентрация Цис С значительно повышена, составляя от 1,10 до 2,06 мг/л [135].

В свою очередь, А.С. Novo и соавт. показали, что у здоровых новорожденных концентрация Цис С в сыворотке крови снижается к 3-м суткам с момента рождения и затем стабилизируется на этом уровне в течение первого месяца жизни. При этом уровень Цис С у ребенка мало зависит от концентрации данного пептида у матери [136].

Напротив, D. Nitsch и соавт. нашли, что на каждые 10% нарастания материнского Цис С, у их потомков наблюдается увеличение концентрации данного пептида на 3%. Аналогичные сопоставления в отношении концентрации Цис С у отцов дали значения 2,1% [137].

Согласно результатам ряда исследований, у детей Цис С лучше коррелирует с СКФ, чем SCr [135, 138].

Более того, незначительное снижение СКФ более рано отражается изменениями концентрации Цис С, чем сывороточного креатинина, по крайней мере, частично из-за меньшего периода полужизни Цис С. Таким образом, хотя Цис С не является общепринятым маркером СКФ, обратные величины сывороточного Цис С хорошо коррелируют со значениями СКФ у детей [139–142].

В некоторых исследованиях было показано, что Цис С может превосходить сывороточный креатинин для разграничения нормальной или сниженной СКФ [28].

Кроме того, есть свидетельства того, что у детей со злокачественными опухолями Цис С позволяет более надежно выявлять умеренные нарушения функции почек, чем сывороточный креатинин [143].

Аналогичным образом из 168 детей, подвергнутых трансплантации печени, оценка СКФ на основе SCr позволила выявить ХБП 2–3 ст. только у 3 пациентов, тогда как на базе Цис С – у 34 [144]. Сходные данные привели М.С. Franco и со-

авт. [145]. G. Berding и соавт. также подтвердили, что у детей после трансплантации печени, при невозможности использовать референтные способы измерения СКФ, рСКФ на основе Цис С становится методом выбора [146].

Y. Bouvet и соавт. разработали комбинированные формулы для оценки СКФ на основе креатинина и Цис С (в качестве референтного метода применялся плазматический клиренс ^{51}Cr -EDTA) [147]. Результаты этого исследования свидетельствуют о повышении точности оценки СКФ при включении в формулу Цис С, SCr и некоторых демографических сведений. M. Zappitelli и соавт. также предложили два уравнения на основе Цис С, которые включали сывороточный креатинин, рост и массу [148] (табл. 3).

Наконец, G.J. Schwartz и соавт., опираясь на результаты исследования CKiD (Chronic Kidney Disease in Children), показали, что у 349 детей в возрасте от одного года до шестнадцати лет с небольшой и умеренной тяжестью заболевания почек оригинальная формула Schwartz завышает референтные значения СКФ, определенной по плазматическому клиренсу йогексола («биэкспоненциальный» метод) примерно на 12 мл/мин (29%). Модификация уравнения с включением концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови, роста, пола существенно повышает точность уравнения [149] (см. табл. 3).

Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у детей методы оценки СКФ на основе Цис С, пожалуй, обладают еще большей точностью и надежностью чем у взрослых, и должны бы стать общепринятой практикой. Однако существенным ограничителем выступает сравнительно высокая стоимость измерения Цис С (в 20–30 раз дороже, чем определение Scr). По-видимому, оправдано использование этих способов у отдельных категорий больных детей. Заметим также, что в настоящее время один из способов оценки СКФ на

основе *Цис С* у детей включен в калькулятор расчета СКФ на официальном сайте NKF-KDOQI [150].

ЦИСТАТИН С И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) характеризуется широким спектром мультисистемных поражений, причем повреждения почек и сердца обеспечивают основную долю инвалидности и летальности. Изменения в почках при СД весьма своеобразны. На начальных стадиях заболевания развивается феномен гиперфилтрации в относительно сохранных еще почечных клубочках. Гиперфилтрация становится самостоятельным фактором повреждения почек, содействуя, наряду с другими причинами, формированию диабетического гломерулосклероза. Кроме того, особенности сосудистых повреждений при СД, полностью распространяющиеся и на ренальные сосуды, и метаболические сдвиги, приводящие в частности к активации провоспалительных, пропролиферативных и профибротических цитокинов, обуславливают высокую уязвимость почек к действию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Поэтому пациенты с СД попадают в группу высокого риска развития не только ХБП, но и ОПП. Все это определяет большой интерес диабетологов и нефрологов к адекватной оценке функционального состояния почек у больных с СД. Поэтому изучению диагностических и прогностических возможностей *Цис С* у таких больных уделяется большое внимание.

В серии различных исследований было показано, что *Цис С* и методы определения рСКФ на его основе у пациентов с СД являются вполне адекватной оценкой истинной величины данного параметра [151–159].

При этом методы оценки СКФ на основе *Цис С* у пациентов с сахарным диабетом обычно показывали существенные преимущества по сравнению со способами, базирующимися на уровне креатининемии. Данное положение не нашло подтверждения лишь в единичных сообщениях [55, 160].

Огромным достоинством *Цис С*, как маркера СКФ у пациентов с СД, является то, что он позволяет раньше выявлять почечную дисфункцию, чем другие общеупотребительные в клинической практике методы оценки этого параметра [151–159, 161].

Существенно, что способы оценки СКФ на базе *Цис С* могут реагировать на повреждение почек даже раньше, чем появляется такой несомненный признак диабетической нефропатии (ДН), как микроальбуминурия [155, 159, 161].

При диабете такие диагностические возможности *Цис С* имеют решающее значение, поскольку

они разрешают своевременно начать рено- и кардиопротективную терапию. Успех такого лечения почти исключительно определяется его началом на ранних стадиях ДН.

Интересно, что некоторые наблюдения наводят на мысль о том, что для своевременного выявления ДН может оказаться полезным и измерение концентрации *Цис С* в моче [161].

Важной особенностью *Цис С* является то, что он способен чутко реагировать на быстрые транзиторные изменения СКФ, особенно характерные для СД типа 1 при вариациях уровня гликемии [162].

Наконец, на основе *Цис С* можно обеспечить надежный и чувствительный мониторинг течения ДН, заметно превышающий по своим возможностям мониторинг, осуществляемый с помощью методов оценки СКФ на базе креатинина [156, 157].

Достоинства *Цис С* в диагностике и оценке течения СД не исчерпываются его способностью адекватно отражать состояния процесса гломерулярной ультрафилтрации у таких больных. *Цис С* у пациентов с СД может служить надежным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений. Например, он позволяет прогнозировать появление артериальной гипертензии у больных с первым типом заболевания [163] и, в какой-то мере, оценивать прогрессию коронарного атеросклероза у таких пациентов [164].

Цис С может также выступать одним из предикторов летальности у пожилых больных с СД [165].

Таким образом, результаты имеющихся научных разработок однозначно свидетельствуют о том, что пациенты с сахарным диабетом являются одной из наиболее перспективных когорт, в которых исследования цистатина С могут дать много ценной информации для диагностики и оценки течения этого тяжелого заболевания.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИСТАТИНА С В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В РФ внедрение *Цис С* в практику лечебно-диагностической деятельности только начинается. В ряде лечебных и научно-медицинских учреждений России прошли испытания наборы реагентов для определения концентрации *Цис С* в плазме крови методом турбодиметрии («Alfreda», Япония; дистрибьютер на территории РФ «Аква-Тест», Санкт-Петербург).

В биохимической лаборатории ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии» было обследовано 12 здоровых лиц. Концентрация *Цис С* у них составила $0,083 \pm 0,012$ мг/л ($C_v=5,1\%$). Также изучено 58 пациентов, из них 28 человек с

Q-инфарктом миокарда, 2 – с нестабильной стенокардией и тромбозом в системе легочной артерии, 21 – с нестабильной стенокардией. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от концентрации креатинина в плазме крови: первая – $95,5 \pm 8,4$ мкмоль/л ($n=31$); вторая – $154,75 \pm 10,5$ мкмоль/л ($n=27$). В первой группе концентрация Цис С составила $1,96 \pm 0,315$ мг/л; во второй – $2,33 \pm 0,63$ мг/л, что было в 23,6 и 28,3 раза выше, чем в контроле, соответственно.

В ФГУ РНЦРХТ Росмедтехнологий концентрация Цис С в плазме крови была измерена у 14 здоровых лиц и у 28 больных с ортопической трансплантацией печени. По результатам исследования оказалось, что уровень цистатина С у здоровых лиц соответствует референсным величинам, тогда как у больных значительно превышает как референсный интервал, так и значения, полученные у здоровых добровольцев. Уровень Цис С достоверно прямо коррелировал с уровнем креатинина, но у значительной части испытуемых (15 человек), у которых концентрация креатинина находилась в границах референсного интервала, уровень Цис С статистически значимо превышал значения нормы. Сделано заключение о том, что определение концентрации Цис С в плазме крови создает предпосылки для раннего выявления почечной дисфункции в группах повышенного риска.

Испытания, проведенные в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Меч-

никова), также подтвердили удовлетворительную чувствительность и специфичность тестируемого метода. Как и в предыдущем исследовании (ФГУ РНЦРХТ) было показано, что у значительной части представителей группы почечного риска (пациенты, длительно страдающие ревматоидным артритом без документированного поражения почек) имело место нарастание концентрации Цис С в плазме крови, при уровне креатинина в границах референсных значений.

В РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН было показано, что у кардиохирургических больных одновременное определение СКФ на основе Цис С и креатинина создает дополнительные возможности для оценки риска развития почечной дисфункции в послеоперационном периоде. При этом значение индекса повреждения почки (ИПП; отношение СКФкреатинин/СКФцистатин) больше 1,20 до операции может служить предиктором развития почечной дисфункции в послеоперационном периоде.

Таким образом, результаты отечественного, пока ограниченного опыта подтверждают, что концентрация Цис С в плазме крови отражает состояние функции почек и может применяться для прогнозирования развития дисфункции органа у людей, входящих в группы риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные в настоящему времени сведения дают основания считать, что Цис С служит одним из важнейших диагностических тестов, находящим применение в самых разных областях медицины.

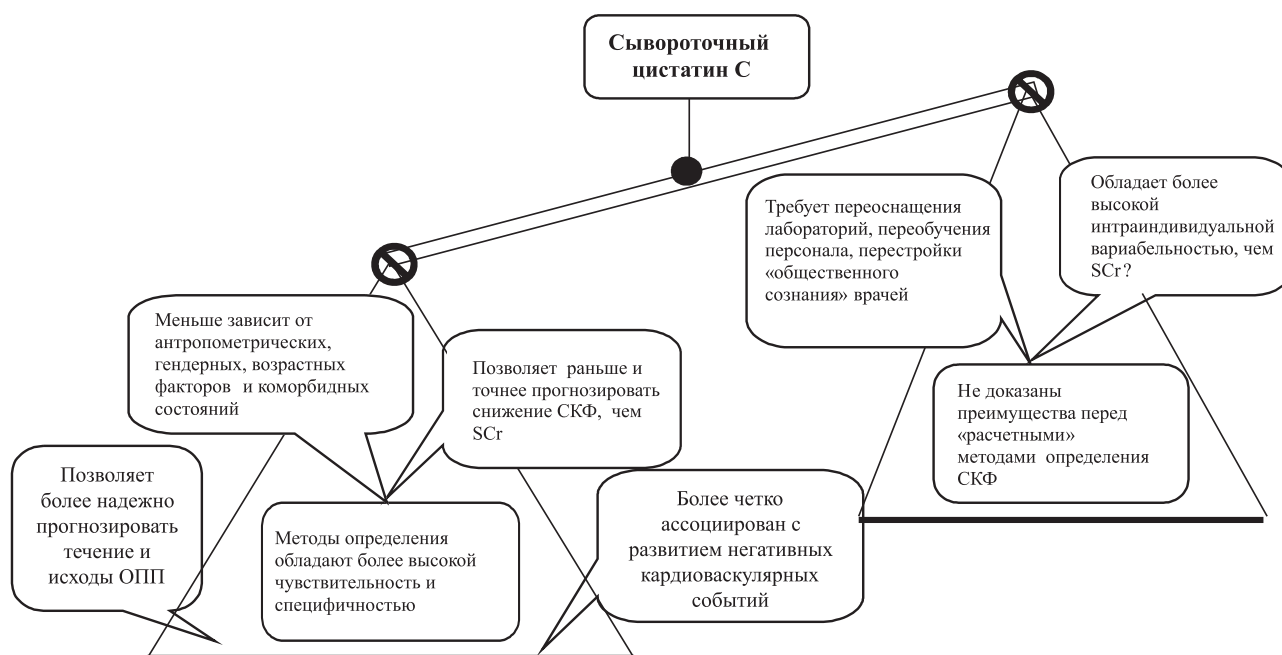


Рис. 6. Современное состояние проблемы применения цистатина С для оценки СКФ в клинической практике, 2011 г.

Основное его назначение – оценка тяжести и прогноз развития почечных повреждений и кардиоваскулярных рисков. Сейчас можно выделить две когорты, в которых диагностическое использование *Цис С* практически не имеет альтернативы, – это дети и больные сахарным диабетом. Отдельные недостатки данного диагностического метода (прежде всего, сравнительно высокая стоимость) не могут перевесить его несомненные достоинства (рис 6).

Следует заметить, что еще семь лет назад, рассматривая проблему применения *Цис С* в клинике, мы склоняли коромысло аналогичных весов в противоположную сторону [166]. Однако, появившиеся в последнее время, данные дают основания для продолжения усилий по дальнейшей оценке перспектив этого подхода и более широкого внедрения данного диагностического теста в практику отечественной медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
3. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100;
5. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; <http://www.kidney-international.org>
6. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, ed. *The kidney, fifth ed.*, Brenner & Rector, W.B. Saunders, 1998; 21477-22269
7. Carlson JA, Harrington JT. Laboratory evaluation of renal function. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Disease of the kidney, fifth ed.* Little, Brown & Co, Boston e.a., 1993; 361-405
8. Perrone R, Steinman 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
9. Levey AS, Greene T, Schluchter MD et al. Glomerular filtration rate measurement 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
10. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: S20-S27
11. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41(5-6): 467-550
12. Mareš J, Stejskal D, Vavroušková J et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Papers* 2003; 147(2): 177-180
13. Lie MA, Locs BG, Henskens YM et al. Salivary cystatin activity and and cystatin C in natural and experimental gingivitis in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 979-984
14. Uchida K, Goton A. Measurements of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323 (1-2): 121-128
15. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(11): 1278-1280
16. Herget-Rosental S, Feldcamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interference, stability and reference range. *Ann Clin Biochem* 2004; 41(Pt 2): 111-118
17. Herget-Rosental S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004b; 50: 552-558
18. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P et al. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection decreased GFR. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(5): 521-525
19. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-294
20. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101
21. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and β_2 -microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218: 499-503
22. Tian S, Kusano E, Ohara T et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48(2): 104-108
23. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58(7): 585-592
24. Rodrigo E, Martin de Francisco AL, Escallada R et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61[Suppl 80]: S11-S17
25. Takawa S, Ito Y, Ushijima K, Uchida K. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during dehydration. *Pediatr Int* 2002; 44(1): 28-31
26. 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
27. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38 (1): 1-8
28. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: improved estimator of glomerular filtration rate? [Review]. *Clin Chem* 2002; 48: 669-707
29. Gokkusu CA, Ozden TA, Gul H, Yildiz A. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem* 2004; 37(2): 94-97
30. Štabuc B, Vrhovec L, Štabuc-Šilin M, Cizey TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: Use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46 (2): 193-197
31. Hermida J, Romero R, Tutor JC. Relationship between cystatin C and creatinine in kidney-liver transplant patients. *Clin Chim Acta* 2002; 316(1-2): 165-170
32. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Ito H et al. Serum cystatin C is more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 2002; 92(1): 224-226
33. Akbas SH, Yavuz A, Tuncer M et al. Serum cystatin C as an index of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36(1): 99-101
34. Al-Tondary YA, Hammad AM, Zaghloul YM et al. Pre-treatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during induction phase? *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(6): 336-341
35. Wasen E, Isoaho R, Mattila K et al. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a combination of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004; 256 (1): 70-78
36. Podracka L, Feber J, Lepage N, Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9(1): 28-32
37. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-2031

38. Larsson A, Malm J, Crubb A, Hansson L.O. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(1): 25-30
39. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S et al. Correlation of serum cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 2000; 46 (5): 712-715
40. Samyn M, Cheeseman P, Bevis L et al. Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11(3):344-349
41. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1):312-318
42. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998; 49(4): 221-225
43. Rich L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplantation using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-1996
44. Hojs R, Bevic S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24(2-3): 49-54
45. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Kidney function estimating equations in patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65(4):458-464
46. Bargnoux AS, Cavalier E, Cristol JP et al. Cystatin C is a reliable marker for estimation of glomerular filtration rate in renal transplantation: validation of a new turbidimetric assay using mono-specific sheep antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(2):265-270
47. Brøndén B, Eyjolfsson A, Blomquist S et al. Dardashti A, Ederoth P, Björsten H. Evaluation of cystatin C with iohexol clearance in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(2):196-202
48. Bölke E, Schieren G, Gripp S, et al. Cystatin C – a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011;187(3):191-201
49. Cha RH, Lee CS, Lim YH et al. Clinical usefulness of serum cystatin C and the pertinent estimation of glomerular filtration rate based on cystatin C. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(8):768-776
50. Bonjoch A, Bayés B, Riba J, Puig J et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88(3):347-354
51. van Deventer HE, Paiker JE, Katz IJ, George JA. A comparison of cystatin C- and creatinine-based prediction equations for the estimation of glomerular filtration rate in black South Africans. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(5):1553-1558
52. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M et al. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 2003; 49(7): 1223-1225
53. Schuck O, Teplan V, Jabor A et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract* 2003; 93(4): 122-123
54. Schuck O, Teplan V, Sibova J, Stollova M. Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(2): 97-93
55. Oddo C, Morange S, Portugal H et al. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 310-316
56. Chantrel F, Agin A, Offner M et al. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 54: 374-381
57. Shastri S, Katz R, Shlipak MG, et al. Cystatin C and Albuminuria as Risk Factors for Development of CKD Stage 3: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]
58. Plebani M, Dall'Amico R, Mussap M et al. Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR)? A preliminary study on renal transplant patients. *Ren Fail* 1998; 20(2): 303-309
59. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(1):147-155
60. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cystatin C, mortality risk and clinical triage in US adults: threshold values and hierarchical importance. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Oct 20. [Epub ahead of print]
61. Tsai JP, Wu SW, Hung TW et al. Diagnostic performance of serum cystatin C and serum creatinine in the prediction of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42(10):4530-4533
62. Finney H, Newman DJ, Gruber W et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43: 1016-1022
63. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40(10):1921-1926
64. Podracka L, Feber J, Lepage N, Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9(1): 28-32
65. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-1539
66. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2011;79(4):471-477
67. Bokenkamp M, Domanetzki M, Zinck R et al. Cystatin C serum concentration underestimate glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Clin Chem* 1999; 45: 1866-1868
68. Fanos V, Mussap M, Plebani M, Cataldi L. Cystatin C in paediatric nephrology. Present situation and prospects. *Minerva Pediatr* 1999; 51 (5): 167-177
69. Bjarnadottir M, Crubb A, Olafsson I. Promoter-mediated dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 617-623
70. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001; 47: 2055-2059
71. Cimerman N, Brgurjan PM, Krasovec M et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinase, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 83-95
72. Watanabe S, Okura T, Liu J et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003; 26 (11): 895-899
73. Kos J, Štabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression [Letter]. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-2557
74. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010 Aug 21. [Epub ahead of print]
75. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004c; 66 (3): 1115-1122
76. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011; 79(10):1119-1130
77. Bell M, Granath F, Mårtensson J et al. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009 24(10): 3096-3102
78. Chung MY, Jun DW, Sung SA. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010; 16(3): 301-307
79. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3): 7-15
80. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(6): 703-711
81. McCullough PA. Cardio-renal syndromes: Pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 762590. doi: 10.4061/2011/762590]

82. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
83. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47- 55
84. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
85. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 935-944
86. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; [Suppl 92]:S45-S49
87. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005; 34(18): 1303-1308
88. Vanholder R и соавт. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1048-1056
89. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; <http://www.kidney-international.org>
90. Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail Rev* 2011; Mar 23. [Epub ahead of print]
91. Dzielinska Z, Januszewicz A, Wiecek A et al. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(2):139-148
92. Hoke M, Amighi J, Mlekusch W et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2010; 41(4): 674-679
93. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Fried LF et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(5):1560-1567
94. Ge C, Ren F, Lu S, Ji F, Chen X, Wu X. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009; 32(11): 644-648
95. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(12): 2625-2630
96. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209(1): 300-305
97. Derzhko R, Plaksej R, Przewlocka-Kosmala M, Kosmala W. Prediction of left ventricular dysfunction progression in patients with a first ST-elevation myocardial infarction--contribution of cystatin C assessment. *Coron Artery Dis* 2009; 20(7): 453-461
98. Ichimoto E, Jo K, Kobayashi Y, Inoue T et al. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ J* 2009; 73(9): 1669-1673
99. Kilic T, Oner G, Ural E et al. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 207(2):552-558
100. Windhausen F, Hirsch A, Fischer J et al. Cystatin C for enhancement of risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with an increased troponin T. *Clin Chem* 2009; 55(6):1118-1125
101. Muntner P, Mann D, Winston J, Bansilal S, Farkouh ME. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(1):54-57
102. Eggers KM, Dellborg M, Oldgren J et al. Risk prediction in chest pain patients by biochemical markers including estimates of renal function. *Int J Cardiol* 2008; 128(2): 207-713
103. Luc G, Bard JM, Lesueur C, Arveiler D et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2006;185(2):375-380
104. Wu CK, Chang MH, Lin JW et al. Renal-related biomarkers and long-term mortality in the US subjects with different coronary risks. *Atherosclerosis* 2011; Mar 1. [Epub ahead of print]
105. Nerpin E, Ingelsson E, Risérus U et al. The combined contribution of albuminuria and glomerular filtration rate to the prediction of cardiovascular mortality in elderly men. *Nephrol Dial Transplant* 2011; Feb 18. [Epub ahead of print]
106. Keller T, Messow CM, Lubos E et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2009; 30(3):314-320
107. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145(4):237-246
108. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352(20):2049-2060
109. Deo R, Fyr CL, Fried LF et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease: an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J* 2008; 155(1): 62-68
110. Beilby J, Divitini ML, Knuiman MW et al. Comparison of cystatin C and creatinine as predictors of cardiovascular events in a community-based elderly population. *Clin Chem* 2010; 56(5):799-804
111. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. *Am J Med* 2009; 122(6): 566-573
112. Menon V, Shlipak MG, Wang X et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147(1):19-27
113. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin c concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505
114. Djousse L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin c and risk of heart failure in the physicians' health study (phs). *Am Heart J* 2008; 155: 82-86
115. Ärnlöv J. Diminished renal function and the incidence of heart failure. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5(3): 223-227
116. Moran A, Katz R, Smith NL, et al. Cystatin c concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 19-26
117. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin c with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: Data from the heart and soul study. *Circulation* 2007; 115: 173-179]
118. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110(16):2342-2348]
119. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009; 302(1): 49-57]
120. Schnabel RB, Schulz A, Messow CM et al. Multiple marker approach to risk stratification in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010; 31(24):3024-3031
121. Lee M, Saver JL, Huang WH et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(6):675-683]
122. Hoke M, Amighi J, Mlekusch W et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2010; 41(4): 674-679
123. Zhao DQ, Pan SY, Chen JH, Yang WJ. [Relationship between cystatin C and cerebral infarction]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009; 29(4):807-808. PubMed abstract. [Article in Chinese]
124. Ni L, Lü J, Hou LB, Yan JT et al. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the

risk of cardiovascular events and death in Chinese. *Stroke* 2007; 38(12): 3287-3288

125. Aguilar MI, O'Meara ES, Seliger S et al. Albuminuria and the risk of incident stroke and stroke types in older adults. *Neurology* 2010; 75(15):1343-1350

126. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens* 2011; Apr 16 [Epub ahead of print]

127. Dzielinska Z, Januszewicz A, Wiecek A et al. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(2):139-148

128. Okura T, Jotoku M, Irita J et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14(6):584-588

129. Mena C, Robles NR, de Prado JM, Gallego FG, Cidoncha A. Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur J Intern Med* 2010;21(3):185-190

130. Palatini P, Benetti E, Zanier A, Santonastaso M et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension *Nephron Clin Pract* 2009;113(4):309-314

131. Prats M, Font R, Bardaji A, Gutierrez C et al. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension. *Blood Press* 2010;19(1):20-25]

132. Okura T, Kurata M, Irita J et al. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 2010;23(2):175-180

133. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(11):1832-1843

134. Thomas C, Thomas L. Renal failure-measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(51-52): 849-854

135. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JME, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Childh* 2000; 82: 71-75

136. Novo AC, Sadeck Ldos S, Okay TS, Leone CR. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(2):217-220

137. Nitsch D, Sandling JK, Byberg L et al. Fetal, developmental, and parental influences on cystatin C in childhood: The Uppsala Family Study. *Am J Kidney Dis* 2011 Mar 19. [Epub ahead of print]

138. Dworkin LD. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2001; 10: 551-553

139. Filler G, Priem F, Lepage N et al. β -Trace protein, cystatin C, β_2 -microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48: 729-736

140. Stickle D, Cole B, Hock K et al. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998;44: 1334-1338

141. Filler G, Priem F, Vollmer I et al. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 13: 501-505, 1999

142. Yinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen APT, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 13: 506-509, 1999]

143. Blufpand HN, Tromp J, Abbink FC et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2011; Apr 1. doi: 10.1002/pbc.23119 [Epub ahead of print]

144. Brinkert F, Kemper MJ, Briem-Richter A et al. High prevalence of renal dysfunction in children after liver transplantation: non-invasive diagnosis using a cystatin C-based equation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1407-1412

145. Franco MC, Nagasako SS, Machado PG et al. Cystatin C and renal function in pediatric kidney transplant recipients. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(12):1225-1229

146. Berding G, Geisler S, Melter M et al. Estimation of glomerular filtration rate in liver-transplanted children: comparison of simplified procedures using ^{51}Cr -EDTA and endogenous markers

with Sapirstein's method as a reference standard. *Pediatr Transplant* 2010;14(6):786-795

147. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1299-1306

148. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 48: 221-230, 2006

149. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637

150. NKF-KDOQI http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed.cfm

151. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61:1453-1461

152. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007;53:480-488

153. Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:482-489

154. El-Shafey EM, El-Nagar GF, Selim MF et al. Is serum cystatin C an accurate endogenous marker of glomerular filtration rate for detection of early renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus? *Ren Fail* 2009; 31(5):355-359

155. Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(7):1274-1278

156. Perkins BA, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1404-1412

157. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:971-973

158. Zhang PP, Zhan JF, Xie HL, Li LS, Liu ZH. Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analysed by multiple factors including tubular function. *J Int Med Res* 2010;38(2):473-483

159. Borges RL, Hirota AH, Quinto BM et al. Is cystatin C a useful marker in the detection of diabetic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2010; 114(2): 127-134

160. Li HX, Xu GB, Wang XJ, Zhang XC, Yang JM. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(6):745-751

161. Jeon YK, Kim MR, Huh JE et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011; 26(2):258-263

162. Cherney DZ, Sochett EB, Dekker MG, Perkins BA. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(12):1358-1365

163. Sahakyan K, Klein BE, Lee KE et al. Serum cystatin C and the incidence of hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2011;24(1):59-63

164. Maahs DM, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE et al. Relationship between cystatin C and coronary artery atherosclerosis progression differs by type 1 diabetes *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(1):25-33

165. de Boer IH, Katz R, Cao JJ et al. Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(10):1833-1838

166. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор - цистатин С. *Нефрология* 2005; 9(3): 16-27

Поступила в редакцию 01.04.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.