

© А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.Г. Кучер, О.А. Дегтерева, 2005
УДК 612.460/.463:54-53

А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.Г. Кучер, О.А. Дегтерева

ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ НЕФРОЛОГИИ: НОВЫЙ ИНДИКАТОР – ЦИСТАТИН С

A.V.Smirnov, I.G.Kayukov, A.M.Essaian, A.G.Kucher, O.A.Degtereva

THE PROBLEM OF ASSESSMENT OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN MODERN NEPHROLOGY: A NEW INDICATOR - CYSTATIN C

Кафедры пропедевтики внутренних болезней, нефрологии и диализа, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, методы определения, цистатин С.

Key words: glomerular filtration rate, methods of determination, cystatin C.

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 огромное внимание физиологов, патофизиологов и нефрологов-клиницистов.

В последнее время актуальность разработки простых, надежных и хорошо воспроизводимых методов оценки СКФ в клинической нефрологии возросла еще более. Это обусловлено введением в практику понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП) [1-4], которую некоторые отечественные авторы не совсем корректно обозначают как «хроническое заболевание почек» или «хронические прогрессирующие болезни почек» [5,6]. Тяжесть (стадия) ХБП определяется именно уровнем уменьшения СКФ, степень снижения которой довольно 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 не решенными. Все это заставляет постоянно совершенствовать методы определения данного параметра, модифици-

руя уже известные способы 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.

Поступательное развитие методов оценки СКФ требует периодического анализа накопленной информации об их достоинствах и недостатках и перспективах применения как старых, так и сравнительно новых способов на практике. В связи с этим мы надеемся в серии публикаций рассмотреть современные проблемы определения СКФ в клинике. Настоящее сообщение, открывающее эту серию, посвящено подведению предварительных итогов применения и оценке перспектив клинического использования *ЦисС* – гломеруло-тропного маркера, пока мало известного широкому кругу отечественных клиницистов.

Некоторые принципы определения СКФ. Определение СКФ в целой почке (во всех нефронах почек) базируется на ряде принципов. Их теоретическая основа достаточно хорошо разработана, хотя и имеется ряд проблем, которые требуют дополнительного разрешения. В дальнейших публикациях мы постараемся более детально обсудить эти вопросы, а здесь остановимся только на некоторых, довольно элементарных положениях, напоминая о которых может оказаться полезным для достижения основной цели настоящей работы.

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 филь-

роваться в сосудистых клубочках, но не подвергаться канальцевой реабсорбции или секреции. Оно не может также метаболизироваться в организме (в том числе и почечной ткани). Наконец, это вещество не должно связываться с белками плазмы, но обязано 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 (см. рис.1) [7].

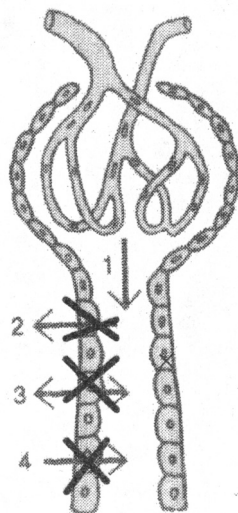
Гипотетическое вещество, соответствующее всем перечисленным выше требованиям, получило название «идеального маркера СКФ» или «идеального индикатора СКФ» [7,8].

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 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, то есть:

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

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

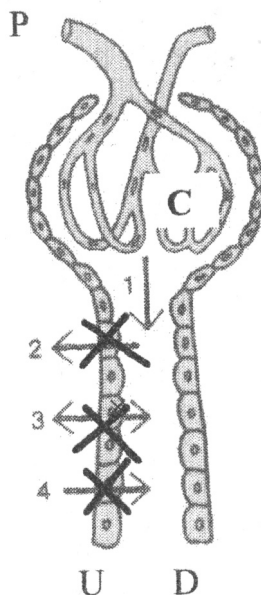


выделяются только почками
не реабсорбируются в канальцах
не секретируются в канальцах
не связываются с белками плазмы
не метаболизируются в организме
*не метаболизируются в почках
не проникают в клетки

**не токсичны

**обладают невысокой стоимостью,
имеются простые, дешевые и
надежные методы для их
тестирования в биологических средах

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.



$$P \times C = U \times D$$

$$C = \frac{U \times D}{P}$$

$$V = \frac{C, \text{ мл/мин} \times t}{P} \quad C, \text{ мл/мин} = \frac{U \times V}{P}$$

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.

В данном случае величина « C » 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 т.н. «плазматический клиренс», который в определенных ситуациях также может служить основой для измерения СКФ (см. ниже).

Возвращаясь к уравнениям (1) и (2) не трудно заметить, что они могут реально использоваться

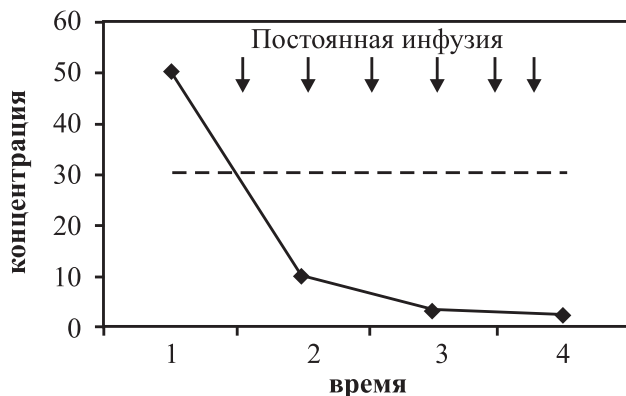


Рис. 3. Изменения концентрации экзогенного гломерулотропного тест-агента при однократном введении в плазме крови (сплошная линия) и постоянной инфузии (пунктир).

только при одном неперемennom 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 неизвестно, к какому ее значению следует относить количество гломерулотропного маркера, выделившегося с мочой (рис. 3).

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 (см. выше). 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 *Цист 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 цистатина 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 постоянной инфузией экзогенных гломерулотропных тест-агентов. В данном случае стремятся добиться постоянства плазматической концентрации соответствующего индикатора, уравнив скорость его выведения почками постоянной добавкой вещества с помощью внутривенного капельного введения (см. рис. 3) [7,8]. Альтернативой этим методам может служить подкожное введение соответствующих препаратов (^{125}I -иоталамат), которые, постепенно всасываясь в кровяное русло из депо подкожной жировой клетчатки, обеспечивают относительную стабильность плазматической концентрации [9,10].

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

Молекулы этих веществ, как правило, электро-нейтральны. Молекулярная масса данных соединений не превышает 10 000 Да (молекулярная масса инулина, например, составляет 5200 Да). Все это позволяет им пересекать стенки капилляров клубочка так же легко, как воде и электролитам [7,8].



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

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.

Более подробное описание этого подхода и ряда разработанных в его рамках конкретных методов мы планируем представить в одном из последующих сообщений.

На основе описанных выше принципов определения СКФ разработано очень большое количество способов и их модификаций, позволяющих в той или иной степени 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 известные методы оценки 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 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 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 нулина 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 радионуклидами: ^{51}Cr -ЭДТА, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, ^{169}Yb -ДТПА и др. или рентгеновские контрасты, в частности йоталамат и 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, меченого радионуклидом, 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. ЦисС – 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 [11-13]. ЦисС 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 [13].

Зрелая, активная форма человеческого ЦисС (ЦисС-мономер) состоит из одной не гликозилированной полипептидной цепи, содержащей четыре характеристических участка, образованных парами цистеиновых остатков, соединенных дисульфидными мостиками [12]. ЦисС-мономер присутствует практически во всех жидкостях тела, наибольшие его количества определяются в цереброспинальной жидкости, сперме и молоке, причем концентрация ЦисС в цереброспинальной жидкости примерно в 5,5 раза выше, чем в сыворотке крови. Определимые уровни пептида выявляются в слюне и моче [12-19].

Биосинтез ЦисС детерминируется CST3-геном, который располагается на 20-й хромосоме. Ген, контролирующий биосинтез данного протеина, эк-

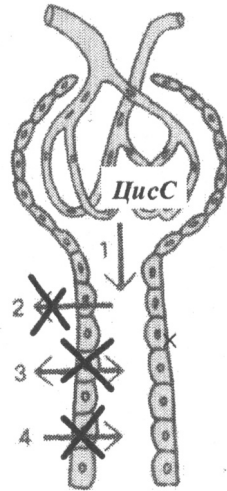


Рис. 5. Обоснования применения концентрации ЦисС в сыворотке крови для оценки СКФ. Остальные обозначения см. рис. 1.

Цистатин С

- белок, 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 ЦисС в плазме обратно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем Scr

спрессируется практически во всех ядродержащих клетках и является геном – «домашнего хозяйства» [12, 13, 20]. Структура гена ЦисС и его промотора, как представителей типа генов «домашнего хозяйства» определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ [20]. Постоянство продукции ЦисС, как и других сходных с ним ингибиторов, предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза, которая чревата самыми негативными последствиями. В силу этих обстоятельств продукция ЦисС считается мало зависящей от различных факторов: воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма [20-27].

Принято считать, что элиминация ЦисС из циркуляции более чем на 99% осуществляется почками. ЦисС свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах. В интактном виде его молекула, как полагают, не подвергается ни канальцевой реабсорбции, ни секреции. В этом смысле ЦисС может считаться, если не идеальным, то очень близким к нему маркером СКФ. В то же время дальнейшая внутривисочечная кинетика ЦисС 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 ЦисС практически полностью метаболизируется (рис. 5). Поэтому концентрация ЦисС 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 определенные преимущества перед другими доступными мерами последнего параметра (см. рис. 5) [25-30 и др.].

Уравнения для расчета величины СКФ на основе сывороточной концентрации ЦисС

Уравнение	Автор
СКФ _(1,73 м²) = -4,32+8,35/ЦисС * СКФ = 77,24×ЦисС ^{-1,2623} **СКФ = 99,43×ЦисС ^{-1,5837}	F.J. Hoek и соавт. [2003] A. Larsson и соавт. [2004]
СКФ _(1,73 м²) = 3,7+34,6/ЦисС ¹СКФ = 124/ЦисС – 22,3	R.P. Woitas и соавт. [2000] P. Sjöström и соавт. [2005]

Примечания. СКФ – мл/мин; ЦисС – мг/л; * - определение концентрации цистатина С с помощью Dade Behrin cystatin C calibration; ** - определение концентрации цистатина С с помощью DaKoCytomation cystatin C calibration. ¹После расчета приводится к стандартной площади поверхности тела (1,73 м²). Референтные значения сывороточного ЦисС: 0,5 – 0,96 мг/л [H. Finney и соавт., 1997]

Исходя из наличия функциональной зависимости между концентрацией ЦисС 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 нефрологам мл/мин (таблица).

Проблемы, возникающие при использовании сывороточного ЦисС в качестве маркера СКФ. Несмотря на приведенные выше свидетельства в пользу возможности применения ЦисС в качестве индикатора СКФ, существует несколько вопросов, которые следует рассмотреть подробнее. Только ответив на них можно прийти к более-менее определенному заключению о значении ЦисС в современной клинической физиологии почек. Во-первых, необходимо более четко представлять, перед какой, собственно, оценкой СКФ, основанной на использовании эндогенного креатинина (SCr, величина обратная креатининемии, клиренс креатинина, «расчетные» методы определения СКФ), имеет сывороточный цистатин С. Во-вторых необходимо более ясное понимание того, в чем заключается данное преимущество. Наконец, в-третьих, следует учитывать, на основе каких методов получены доказательства преимущества ЦисС. На поиске ответов на эти вопросы, в основном, и будет сфокусировано дальнейшее обсуждение.

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 два-три года, соблюдает-

ся правило «золотого стандарта» [30–37]. Отсутствие референтного метода, как мы стараемся показать ниже, не всегда полностью опровергает полученные выводы, но очевидно создает множество проблем, сильно снижающих доказательную ценность исследования.

Для получения ответа на первые и второй вопросы проанализируем подробнее несколько сообщений, опубликованных в последнее время и выполненных на достаточно высоком уровне (наличие «золотого стандарта», представительные выборки пациентов, адекватная статистическая обработка и т.д.). Так, в ряде исследований действительно было показано, что сывороточные концентрации ЦисС или 1/ЦисС лучше коррелируют с величиной СКФ, чем SCr или 1/SCr [38–44]. Тем не менее, в серии других исследований таких свидетельств получено не было [24, 45–47]. С другой стороны, применение такого метода статистической обработки, как ROC-анализ, привело некоторых авторов к заключению о том, что концентрация ЦисС в сыворотке крови обладает большей диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении снижения СКФ, чем концентрация креатинина. Иначе говоря, результаты этих наблюдений наводят на мысль о том, что при достижении определенной заданной степени снижения СКФ уровень цистатина С имеет более высокую вероятность возрастания, чем уровень сывороточного креатинина [38,40–42,45,48].

Последние данные могут считаться серьезным аргументом в пользу преимуществ ЦисС перед креатинином сыворотки в диагностике ранних стадий ХБП. Тем не менее, эти результаты также не нашли подтверждения в целом ряде других работ [24,46,47,49]. Кроме того, более пристальный анализ некоторых сообщений, даже тех, чьи результаты могут рассматриваться в качестве подтверждения преимуществ ЦисС перед SCr, позволяет заметить некоторые факты, которые препятствуют однозначному принятию такого вывода. Например, F.J. Ноек и соавт. [38] показали, что ЦисС и клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Коккрофта–Гальта, действительно имеют большую диагностическую значимость, чем SCr. Однако это оказалось справедливым только при критических уровнях СКФ (cut-off) 90, 80 и 70 мл/мин. В то же время при принятии за точку отсчета величины СКФ 60 мл/мин, преимущества двух первых способов перед концентрацией сывороточного креатинина исчезали. А. Hämöinen и соавт. [45] обследовали 112 пациентов с различной патологией почек и разной степенью снижения функции органа и обнаружили, что в общей выборке больных

ЦисС обладает достоверно большей диагностической значимостью, чем *SCr*. Преимущество *ЦисС* перед креатинином сохранялось и при выделении выборки с нормальным или умеренно нарушенным функциональным состоянием почек (СКФ > 40 мл/мин). В то же время различия в диагностической значимости не проявлялись, если исключались пациенты с повышенным или пониженным индексом массы тела. В обстоятельной работе О. Shuck и соавт. [47], которые в качестве меры СКФ использовали клиренс инулина, было показано, что *ЦисС*, *SCr* и формула Коккрофта–Гальта (*CCrCG*) обладают примерно равными возможностями в плане предсказания уровня скорости клубочковой фильтрации. Однако соответствие результатов всех трех исследованных методов значениям СКФ при ее уровне от 20 до 50 мл/мин оказалось низким. Однако оно было вполне удовлетворительным при величинах СКФ более 50 и менее 20 мл/мин. Наконец, R. P. Woitas и соавт. [40] показали наличие лучшей корреляции между $1/\text{ЦисС}$ и клиренсом инулина (*Cin*), чем между $1/\text{SCr}$ и *Cin*. Они же обнаружили большую чувствительность сывороточного цистатина С в отношении выявления снижения СКФ менее 90 мл/мин по сравнению с *SCr* у пациентов с циррозом печени и предложили собственные регрессионные уравнения для вычисления значений СКФ на основе величин как обратной цистатинемии, так и обратной креатининемии (см. таблицу.). Тем не менее, эти авторы все же были вынуждены признать, что точное предсказание величин СКФ невозможно на базе ни *ЦисС*, ни уровня креатинина. Рассмотрение аналогичных публикаций можно было бы продолжить, но оно вряд ли однозначно приведет к принятию заключения о преимуществах *ЦисС* перед *SCr* как оценки СКФ в широкой клинической практике. Не противоречат этому положению, на наш взгляд, и результаты единственного известного мета-анализа, посвященного данной проблеме. Хотя в его итоге были подтверждены преимущества *ЦисС* перед *SCr*, работы, результаты которых вошли в мета-анализ, были ограничены декабром 2001 г. [27]. С этого времени был опубликован целый ряд сообщений, как свидетельствующих в пользу *ЦисС*, так и не доказавших его большего диагностического значения по сравнению с *SCr*. По-видимому, сейчас было бы целесообразным воспроизведение подобного мета-анализа с учетом сведений из последних публикаций на данную тему. Очевидно, что результаты подобного исследования могли бы стать серьезным аргументом в пользу той или иной точки зрения.

Удивительно, но в доступной литературе мы

обнаружили очень мало сообщений, в которых, оценивались бы диагностические значимости *ЦисС* и клиренса креатинина, определенного классическим способом с количественным сбором мочи ($U \times V/P$) по отношению к какому-либо из референтных методов измерения СКФ [24,46,50]. Данное положение, понятно, не распространяется на работы, в которых клиренс креатинина сам использовался в качестве «золотого стандарта» для установления СКФ [23,31,33,35,51-53]. Только в работе Н. Burkhardt и соавт. [50], выполненной на пожилых пациентах, было найдено, что *CCr* ($U \times V/P$ -метод) хуже соответствует значениям СКФ, измеренным с помощью инулинового клиренса, чем *ЦисС* или *CCrCG*. Результаты других известных нам исследований не дают серьезных оснований считать сывороточную концентрацию *ЦисС* более приемлемой оценкой СКФ, чем стандартный клиренс креатинина [24,46].

Не менее интересным и практически важным является вопрос о диагностическом соответствии результатов оценки СКФ с помощью *ЦисС* и «расчетных методов»: *CCrCG*, MDRD и др. L. Risch и соавт. [54] при исследовании пациентов с трансплантацией почки обнаружили лучшую корреляцию между *ЦисС* 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*. Напротив, С. Oddoze и соавт. [55] у больных с диабетической нефропатией и незначительными нарушениями функции почек выявили более тесную связь величины СКФ с концентрацией сывороточного креатинина по сравнению с корреляциями между СКФ и *ЦисС* или СКФ и *CCrCG*. В работе F. Chantrel и соавт. [56], выполненной на пациентах с различными заболеваниями почек, не было зарегистрировано каких-либо преимуществ *ЦисС* перед *SCr* или *CCrCG*. Сравнимую диагностическую значимость *ЦисС* и *CCrCG* обнаружили F.J. Hoek и соавт. [38]. При этом соответствие результатов обоих методов данным измерения СКФ оказалось в равной степени лучше, чем соответствие *SCr*. В цитированных выше работах О. Shuck и соавт. [47] и Burkhardt Н. и соавт. [50] были получены примерно аналогичные данные. Правда, О. Shuck и соавт. [47] не нашли преимуществ *ЦисС* перед *SCr*. Наконец, авторы также уже упоминавшегося исследования А. Harmoinen и соавт. [45] не выявили сколь-нибудь серьезного превосходства *ЦисС* по сравнению с *CCrCG* или результатами вычисления СКФ по сокращенному варианту формулы MDRD. При этом суммарные итоги линей-

ного регрессионного и ROC анализов дали основания полагать, что расчеты по уравнению MDRD обеспечивают лучшее соответствие значениями клиренса ^{51}Cr -ЭДТА, чем другие изученные методы оценки СКФ.

Рассматривая проблему оценки СКФ на основе концентрации *ЦисС* в сыворотке крови и «расчетных методов» стоит упомянуть и результаты некоторых исследований, в дизайн которых не входило измерение скорости гломерулярной фильтрации референтными способами. Так, E. Wasen и соавт. [36] нашли, что формула MDRD и сывороточный *ЦисС* дали примерно одинаковые результаты в частоте выявления умеренного или отчетливого снижения функции почек в популяции из 1246 пожилых людей. С другой стороны, некоторые косвенные результаты, полученные в их работе, дают основания предполагать, что в данном контексте и MDRD-метод и *ЦисС* несколько превосходили *SCr* или *CCrCG*. В небольшой группе детей после трансплантации почки или комбинированной пересадке почки и печени L. Podracka и соавт. [37] обнаружили достоверно более высокую интраиндивидуальную вариабельность оценок СКФ на основе *ЦисС* по сравнению с вариабельностью результатов расчета с помощью общепринятой в педиатрии формулы Шварца. Наконец, S.H. Akbas и соавт. [34] выявили более четкое соответствие величины обратной креатининемии, чем $1/\text{ЦисС}$ данным уравнения MDRD у больных после трансплантации почки.

Таким образом, большая часть доступных сведений о сравнительной диагностической значимости сывороточного *ЦисС* и результатов «расчетных методов» в плане прогнозирования уровня СКФ, по крайней мере не подтверждает однозначного преимущества первого перед вторыми. Скорее, имеющиеся данные согласуются с точкой зрения о том, что сам по себе учет факторов, существенно влияющих на уровень креатинина, но не цистатина С в сыворотке крови: возраста, пола, массы тела, может улучшить соответствие между оценками СКФ на основе *SCr* и референтных методов [45,57]. Очевидно, что при использовании «расчетных» способов определения СКФ влияние этих особенностей учитывается автоматически.

При оценке СКФ качество определения гломерулоторпных 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. *ЦисС* обычно определяется с помощью трех методов.

ELISA – наиболее подходит для выявления *ЦисС* в низких концентрациях. Недостаток этого способа – длительное время, необходимое для получения результата. Нефелометрия [58] и турбодиметрия [59] могут обеспечить быстрое установление концентрации *ЦисС*, однако они мало пригодны для измерения низких концентраций этого пептида. К недостаткам турбодиметрии относятся ее невысокая надежность и нестабильность калибровок [13], тем не менее результаты определения *ЦисС* турбодиметрическим методом практически не зависят от наличия в сыворотке крови «некреатиновых хромогенов» [59]. Все же, как показывают результаты соответствующего мета-анализа, нефелометрия, по видимому, является лучшей методикой для использования в практике [27]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что доступные аналитические методы определения *ЦисС* 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 *ЦисС*, должны считаться одним из важных аргументов в его пользу по сравнению с *SCr*.

Тем не менее такое преимущество *ЦисС* может быть в какой-то мере скомпрометировано другим обстоятельством. Как уже отмечалось ранее, продукция и, соответственно, сывороточная концентрация *ЦисС* считаются относительно стабильными и мало зависящими от различных факторов [20–27]. Тем не менее результаты ряда исследований показали, что концентрация *ЦисС* в сыворотке у одного и того же индивидуума может варьировать значительно сильнее, чем *SCr*. В частности, это оказалось справедливым для здоровых добровольцев [60] или детей после трансплантации почки или совместной пересадке почки и печени [37]. С другой стороны, высокий уровень интраиндивидуальной вариабельности концентрации *ЦисС* в плазме крови не был подтвержден у больных сахарным диабетом [38]. Очевидно, что если данные о высокой интраиндивидуальной вариабельности концентрации *ЦисС* в сыворотке крови будут подтверждены, они могут поставить под серьезное сомнение его использование в контроле течения ХБП у конкретного пациента.

Возможность значительной вариабельности плазматического *ЦисС* у одного и того же человека заставляет вновь вернуться к вопросу о ста-

бильности его продукции, которая считается одним из важных аргументов в его пользу в оценке СКФ. Некоторые данные позволяют полагать, что все же существуют обстоятельства, влияющие на уровень этого пептида в сыворотке крови. Нарастание концентрации сывороточного уровня *CисС*, существенно занижающее оценку СКФ, было обнаружено у детей, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки [61]. Сывороточный *CисС* также оказался высоким в первые несколько дней после рождения, но быстро снижался в течение последующих четырех месяцев, а после первого года жизни концентрация этого пептида практически стабилизировалась [62]. Интересно также, что уровень сывороточного *CисС* у только что родившихся детей не коррелировал с его концентрацией в сыворотке крови родильниц. Это позволило предположить, что почти весь *CисС* непосредственно образуется в организме новорожденных [63].

Имеются свидетельства, полученные как *in vivo*, так и *in vitro* того, что продукция *CисС* и, следовательно, его концентрация в сыворотке подвержены воздействию применения глюкокортикоидов [64,65]. Уровень *CисС* в сыворотке крови также оказался повышенным у больных с астмой, особенно, получающих лечение метилпреднизолоном [66]. Сывороточная концентрация *CисС* у пациентов с распространенной меланомой и раком прямой кишки была достоверно больше, чем у больных с единичной меланомой или здоровых людей [67]. Однако в другом исследовании этой же группы авторов, выполненном на больных с меланомой, раком желудка и раком яичников, не было зарегистрировано значимых различий в концентрациях *CисС* в сыворотке между пациентами с наличием или отсутствием метастазов. Уровень этого пептида значимо не менялся и в процессе химиотерапии [31].

С другой стороны, недавние результаты мультивариантного анализа, выполненного у 8058 человек в возрасте от 28 до 75 лет, показали, что пожилой возраст, мужской пол, высокие масса тела и рост, курение, повышенный уровень С-реактивного белка являются независимыми предикторами большей концентрации сывороточного *CисС* [68]. Независимое влияние возраста на концентрацию *CисС* было подтверждено и у больных с эссенциальной гипертензией с помощью пошагового регрессионного анализа [51].

Наконец, недавние оценки Р. Sjöstrom и соавт. [69] позволили предположить, что экстаренальный клиренс *CисС* может превышать 20 мл/мин. Эта цифра не согласуется с общепринятой 99-процент-

ной почечной элиминацией данного пептида (см. выше).

Тем не менее, результаты ряда исследований, пусть не всегда включающие наличие «золотого стандарта», все же наводят на мысль о том, что в ряде ситуаций сывороточный уровень *CисС* все же может лучше отражать состояние почек, чем другие лабораторные характеристики. Например, только концентрация *CисС*, но не *SCr*, *СКФ_{MDRD}* или *CCrCG*, коррелировала с величиной микроальбуминурии [36]. Тесная связь между уровнем *CисС* в сыворотке крови и суточной экскрецией альбумина была обнаружена и при эссенциальной гипертензии, хотя неясно, исследовали ли эти авторы корреляции между альбуминурией и *Scr* или *CCr* [51]. С другой стороны, у пациентов-диабетиков с нормо-, микро- и макроальбуминурией не было доказано преимуществ формулы, основанной на сывороточном уровне *CисС*, в предсказании изменений величины СКФ по сравнению с *CCrCG* или *CCrCG*, измеренного после блокады канальцевой секреции креатинина циметидином [38].

У больных с эссенциальной гипертензией уровень *CисС* 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 мониторирования. Такие данные позволили рассматривать концентрацию *CисС* в сыворотке крови в качестве чувствительного маркера тяжести повреждений почек и сердца при гипертонической болезни. [51]

Наконец, результаты некоторых исследований дают основания полагать, что сывороточный уровень *CисС* более тесно, чем *SCr*, связан с концентрацией общего гомоцистеина в плазме натощак и, в особенности, после нагрузки метионином. Такие взаимоотношения выявлялись у здоровых людей [70], пациентов с коронарной болезнью сердца и клинически не нарушенной функцией почек [71], а также у больных с трансплантированной почкой [72,73]. Учитывая важную роль гипергомоцистеинемии в развитии и прогрессировании повреждений не только сердечно-сосудистой системы, но и почек, полученные данные наводят на мысль о том, что со временем *CисС* может стать одним из лабораторных индексов, характеризующих тяжесть поражений этих систем и органов.

Заслуживают внимания работы, в которых оценивалась диагностическая значимость *CисС* в острых ситуациях. Сывороточный *CисС* позволял предсказывать развитие острой почечной недоста-

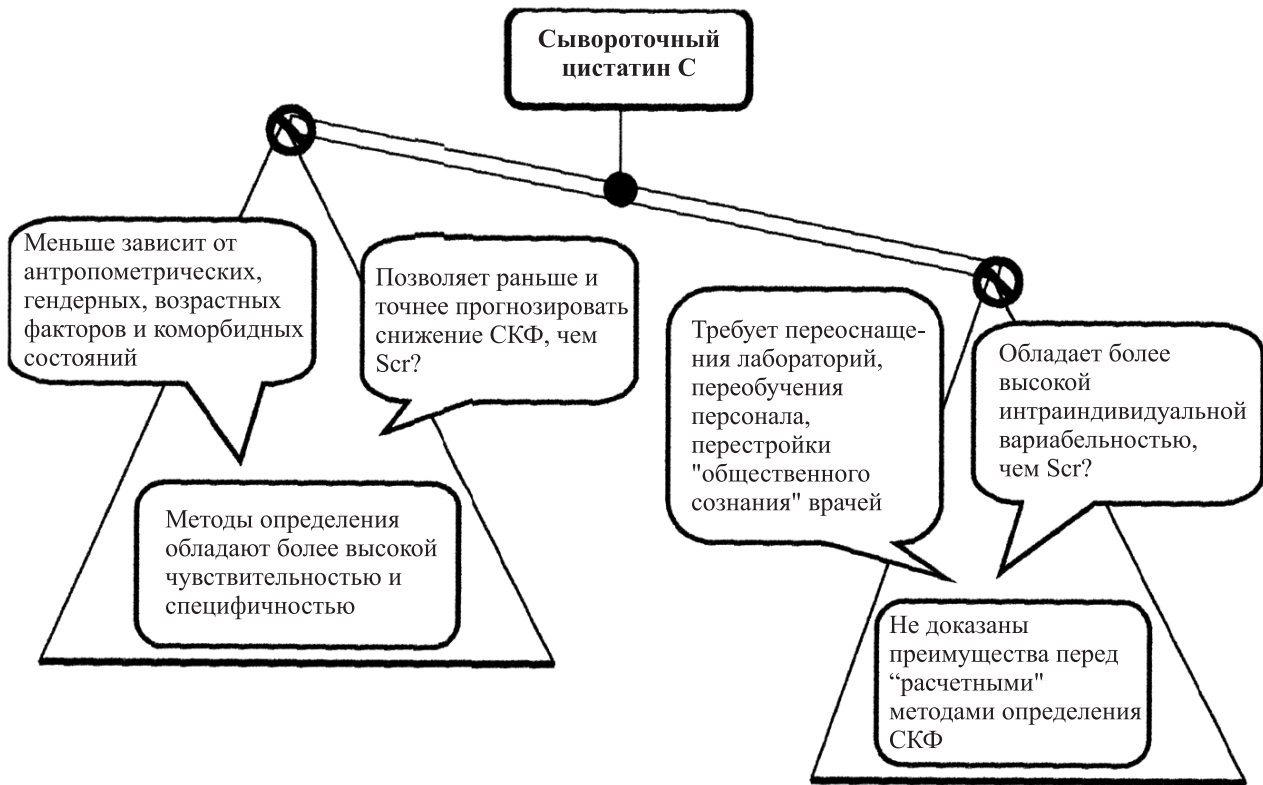


Рис. 6. Современное состояние проблемы применения цистатина С для оценки СКФ в клинической практике.

точности (ОПН) на 1–2 дня ранее, чем *SCr* [74]. В другом исследовании также было подтверждено, что концентрация *ЦисС* в сыворотке крови является хорошим предиктором вероятности развития ОПН у пациентов, находящихся в критическом состоянии. В то же время у больных с уже развившейся острой ренальной дисфункцией сывороточные уровни *ЦисС* и креатинина менялись с одинаковой скоростью. Кроме того, оба показателя мало что давали для прогноза наступления летального исхода [75]. По другим данным концентрация *ЦисС* в сыворотке крови оказалась наименее чувствительным индикатором ухудшения функционального состояния почек у здоровых доноров почечного трансплантата после нефрэктомии. В этом плане она значительно уступала не только *SCr*, но и сывороточному уровню I_2 -микроглобулина [76].

Рассматривая роль *ЦисС*, как меры собственно СКФ, так и показателя выраженности почечных повреждений в целом, следует обратить внимание еще на одну проблему. Если исходить из общепринятых воззрений о внутрипочечной кинетике *ЦисС*, то он должен практически весь метаболизироваться в проксимальных извитых канальцах и, следовательно, фактически отсутствовать в моче. Однако, как уже указывалось выше, достаточно высокие уровни *ЦисС* в моче находили в исследованиях ряда авторов. Отмечалось, что у пациентов с протеинурией мочевиная концентрация этого пептида оказывается более

высокой [16] и наблюдается отчетливая корреляция между концентрациями в моче *ЦисС* и *Cr*, как у здоровых, так и у больных с наличием в моче определяемых уровней белка [15]. Показано также, что отношение мочевых концентраций *ЦисС/Cr* находится в неплохом соответствии с уровнем СКФ и может использоваться у детей в качестве скрининг-теста для оценки последнего параметра [19]. С другой стороны, существуют данные о том, что нарастание отношения концентраций *ЦисС/Cr* в моче может быть признаком тубулярной дисфункции [15] и, в частности, служить предиктором тяжелого течения неолигурического острого канальцевого некроза [18].

Значимая экскреция *ЦисС* с мочой, связанная только с ограничениями канальцевой реабсорбции или катаболизма данного пептида в почках, не влияет на оценку СКФ на основе его сывороточного уровня. В такой ситуации существенно только наличие заметной канальцевой секреции *ЦисС*. К сожалению, нам не известны сведения, подтверждающие или опровергающие возможность тубулярной секреции этого низкомолекулярного белка.

Таким образом, существующие свидетельства дают достаточно оснований полагать, что сывороточная концентрация цистатина С действительно может служить одной из вполне удовлетворительных оценок СКФ. Сложнее ответить на вопрос, дает ли она какие-либо преимущества по сравнению с другими наиболее доступными на практике спосо-

бами: уровнем креатинина в сыворотке крови, клиренсом креатинина, расчетами СКФ по формулам Коккрофта–Гальта или MDRD. В целом следует согласиться с заключением G. Filler и соавт. [28] о том, что *ЦисС* является по крайней мере равной, если не превосходящей креатинин мерой СКФ, в особенности у детей, пожилых людей или пациентов с мышечным истощением. Тем не менее, остается открытым вопрос: могут ли перевесить (рис. 6) преимущества цистатина С материальные и моральные затраты на его широкое внедрение в клиническую практику.

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. Смирнов АВ. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? *Нефрология* 2004; 8(1): 101-102
5. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 204-220
6. Томилина НА, Бикбов БТ. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005; 77(6): 87-92
7. 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
8. 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
9. Perrone R, Steinman TI, Beck GJ et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 224-235
10. 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
11. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: S20-S27
12. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41(5-6): 467-550
13. Mareљ J, Stejskal D, Vavraљkova J et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Papers* 2003; 147(2): 177-180
14. 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
15. Uchida K, Goton A. Measurements of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323 (1-2): 121-128
16. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(11): 1278-1280
17. 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
18. 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
19. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P et al. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection of decreased GFR. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(5): 521-525
20. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-294
21. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (i-trace) as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101
22. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and I₂-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218: 499-503
23. 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
24. 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
25. 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
26. Takuwa 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
27. 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
28. 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
29. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: improved estimator of glomerular filtration rate? [Review]. *Clin Chem* 2002; 48: 669-707
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. Al-Tondary YA, Hammad AM, Zaghloul YM et al. Pretreatment 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. Hojs R, Bevic S, Antolinc B et al. 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. 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
 46. 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
 47. 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
 48. 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
 49. Stickler 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 (6): 1334-1338
 50. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly. *Gerontology* 2002; 48(3): 140-146
 51. 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
 52. Gabutti L, Ferrari L, Ferrari N et al. Does cystatin C improve the precision of Cockcroft and Gault's creatinine clearance estimation? *J Nephrol* 2004; 17: 673-678
 53. Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 2002; 50(1): 106-110
 54. 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
 55. Oddo C, Morange S, Portugal H et al. Cystatin C is 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. Denium J, Derks FH. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate. *Lancet* 2000; 356: 1624-1625
 58. 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
 59. 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
 60. 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
 61. Bokenkamp M, Domanetzi M, Zinck R et al. Cystatin C serum concentration underestimate glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Clin Chem* 1999; 45: 1866-1868
 62. Fanos V, Mussap M, Plebani M, Cataldi L. Cystatin C in paediatric nephrology. Present situation and prospects. *Minerva Pediatr* 1999; 51 (5): 167-177
 63. Catadi L, Mussap M, Bertelli L et al. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol* 1999; 16(6): 287-295
 64. 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
 65. 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
 66. 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
 67. Kos J, Tabac 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
 68. Knight EL, Verhave JC, Spigelman D et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65 (4): 1416-1421
 69. Sjöström J, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65(2): 111-124
 70. Norlund L, Grubb A, Fex G et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 175-178
 71. Bostom AG, Bausserman L, Jacques PF et al. Cystatin C as a determinant of fasting plasma total homocysteine levels in coronary artery disease patients with normal serum creatinine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999a; 19: 2241-2244
 72. Aras O, Tsal MY, Hanson NQ et al. Cystatin C is an independent predictor of fasting and post-methionine load total homocysteine concentrations among stable renal transplant recipients. *Clin Chem* 2001; 47(7): 1263-1268
 73. Bostom AG, Gohn RY, Bausserman L et al. Serum cystatin C as a determinant of fasting total homocysteine levels in renal transplant recipients with a normal serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 164-166
 74. 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
 75. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettilä V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004; 62(5): 344-350
 76. John GT, Fleming JJ, Talaulikar GS et al. Measurement of renal function in kidney donors using serum cystatin C and 2-microglobulin. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 656-658

Поступила в редакцию 17.05.2005 г.