

УДК 577.152.34:616.006

В.В. Вельков

ЦИСТАТИН С — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И НОВЫЕ ЗАДАЧИ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ЗАО "Диакон", г. Пущино (Россия)

Цистатин С, как в настоящее время признано мировым медицинским сообществом, это: 1) самый точный эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации (СКФ), по своим диагностическим характеристикам значительно превосходящий креатинин; 2) высокочувствительный маркер тяжести сердечно-сосудистых событий, независимый от таких кардиомаркеров, как кардиальные тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок и др.; 3) ранний маркер преэклампсии и 4) перспективный маркер инвазивности некоторых злокачественных заболеваний [64, 77, 189, 210, 211, 228].

ЧТО ТАКОЕ ЦИСТАТИН С

Цистатин С — негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при рН 9,3. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен пост-гамма-глобулину (post-gamma-globulin); впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи [231]. Это белок, который: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра; 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану; 3) полностью метаболизируется в почках; 4) не секретируется проксимальными почечными канальцами [18, 68, 181].

Каковы функции цистатина С? Ингибиторная активность цистатина С жизненно необходима для регуляции нормальных физиологических процессов путем ингибирования активности протеиназ, которые и являются специфическими мишенями его действия. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, он блокирует их активность и тем самым осуществляемую ими деградацию внеклеточного матрикса. Таким образом, он стимулирует синтез или распад внеклеточных

структур: 1) в стенках сосудов (атеросклероз); 2) при ремоделировании миокарда (сердечная недостаточность, острый коронарный синдром); 3) при инвазии злокачественных опухолей.

Что определяет сывороточный уровень цистатина С? Согласно многочисленным исследованиям, в норме сывороточный уровень цистатина С обусловлен: 1) постоянной скоростью его синтеза, практически не зависящей от возраста, пола, веса и 2) постоянной скоростью его выведения из организма, которая определяется преимущественно ренальными функциями.

При патологии его уровень в крови повышается. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение концентрации цистатина С в крови позволяет вычислить значения СКФ с помощью формул.

Кроме этого, сывороточный уровень цистатина С повышается: 1) при сердечной недостаточности; 2) на ранних стадиях преэклампсии; 3) при некоторых онкологических заболеваниях и 4) при болезни Альцгеймера [4, 236].

Нормальный уровень цистатина С. Исходно высокий при рождении уровень цистатина С в первый год жизни снижается и остается стабильным до 50 лет, а затем повышается [45, 46, 166]. В большинстве исследований обнаружено, что референтный интервал значений концентрации цистатина С в сыворотке составлял (5 и 99 перцентиль): 1) 0,52–0,90 мг/л для женщин со средним значением 0,71 мг/л и 2) 0,56–0,98 мг/л для мужчин, среднее значение — 0,77 мг/л [29]. В недавнем широкомасштабном исследовании, включавшем 7596 лиц общей популяции, референтный интервал цистатина С (1 и 99 перцентиль) составлял 0,57–1,12 мг/л для женщин и 0,60–1,11 мг/л для мужчин [99]. Возникает вопрос, влияет ли на уровень цистатина С антропометрические показатели?

Цистатин С и антропометрические показатели. В ранних исследованиях был сделан вывод, что сывороточный уровень цистатина С не зависит ни от пола, ни от массы тела, ни от мышечной массы, ни от возраста (до 50 лет) [45, 112, 160, 185, 207]. Однако затем в ряде других исследований, в частности, в гериатрической популяции, была обнаружена небольшая, но статистически

достоверная положительная связь между уровнем сывороточного цистатина С и показателями индекса массы тела (ИМТ) [244]. Затем такая же связь была обнаружена и в общей популяции [95,125]. Показано также, что у практически здоровых лиц уровень сывороточного цистатина С положительно связан с показателем окружности талии и процентным содержанием жира в теле [166].

Так, при обследовании 7596 лиц общей популяции обнаружилось, что уровень цистатина С возрастал с возрастом и у мужчин был более высоким, чем у женщин. При этом уровень цистатина С был положительно связан: 1) с возрастом (особенно после 60 лет); 2) с высокими показателями ИМТ; 3) с курением; 4) с низким уровнем образования; 5) с гипертонией; 6) с низким уровнем ЛПВП; 7) с **высокой концентрацией триглицеридов**; 8) с высоким уровнем С-реактивного белка в высокочувствительном диапазоне (hsCRP). У лиц в возрасте 60–80 лет уровень цистатина С был на 40–50% выше, чем у более молодых людей. Отметим, что в этом широко-масштабном исследовании показатели СКФ не измерялись, а измерения цистатина С были однократными [99].

При наблюдении японской популяции (596 лиц в возрасте 30–75 лет) было показано, что уровень цистатина С: 1) у мужчин выше, чем у женщин в среднем на 0,082 мг/л, но после 50 лет эта разница исчезает; 2) положительно связан с количеством жировой ткани и 3) с курением; 4) отрицательно связан с потреблением алкоголя; 5) возрастает каждые 10 лет на 0,047 мг/л. Согласно возрасту, полу и уровню цистатина С исследуемая когорта была разделена на три группы: 1) у мужчин 30–50 лет уровень цистатина С составлял 0,60–0,95 мг/л; 2) у женщин 30–50 лет — 0,55–0,84 мг/л; 3) для лиц обоего пола 51–75 лет — 0,64–1,05 мг/л. Авторы рекомендуют при измерении СКФ с помощью цистатина С учитывать пол, возраст, процент жировой ткани, статус курения и потребления алкоголя [83].

Сравнительно недавно также была показана положительная связь между ожирением и сывороточным уровнем цистатина С [145]. Более того, появились сообщения, что значительно повышенный показатель ИМТ может влиять на сывороточный уровень цистатина С [241].

Цистатин С у детей: высокий после рождения, затем понижается. При исследовании 30 недо-

ношенных детей (гестационный возраст 24–36 недель) было обнаружено, что уровень цистатина С составлял 1,10–2,06 мг/л, что превышает таковой уровень у доношенных новорожденных [46]. В другом исследовании (58 недоношенных и 50 доношенных новорожденных и 132 девочек и 167 мальчиков с медианным возрастом 4,17 лет (от 8 дней до 16 лет) было обнаружено, что: 1) уровень цистатина С от пола не зависел; 2) у недоношенных новорожденных средний уровень цистатина С составлял $1,88 \pm 0,36$ мг/л, а 3) у доношенных — $1,70 \pm 0,26$ мг/л. Референтные интервалы составляли 1,34–2,57 мг/л для недоношенных новорожденных и 1,36–2,23 мг/л для доношенных. После рождения уровень цистатина С быстро снижался и после 3 лет уже не зависел от возраста. Референтные интервалы составляли: 1) для детей до 1 года — 0,75–1,87 мг/л; 2) для детей от 1 до 3 лет — 0,68–1,60 мг/л; 3) для детей 3–16 лет — 0,51–1,31 мг/л [72].

При наблюдении 258 детей (93 девочки, 165 мальчиков, медианный возраст 6,29 лет — от 1 дня до 18 лет), не имевших ренальной патологии, также было обнаружено, что сывороточный уровень цистатина С был наивысшим в первые дни жизни (1,64–2,59 мг/л), а затем в течение 4 месяцев быстро снижался. В возрасте старше одного года уровень цистатина С оставался постоянным (0,7–1,38 мг/л), а сывороточный уровень креатинина с возрастом повышался. Авторы считают, что повышенный в течение первого года жизни уровень цистатина С отражает низкую СКФ у новорожденных и детей [12].

Цистатин С и ожирение. Как известно, ожирение это не столько простой избыток жира, сколько нарушение секреторных функций адипозной ткани, которое приводит к повышенной секреции большого числа физиологически активных молекул, включающих: 1) провоспалительные факторы (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α и др.) и 2) протромботические медиаторы (ингибитор активатора плазминогена-1 и др.), которые затем в повышенной концентрации циркулируют в кровотоке [232, 233]. Источники этих факторов — увеличенные в размерах адипозные клетки, стромальные воспалительные клетки и макрофаги, преимущественно накапливающиеся в больших количествах в адипозных клетках лиц, страдающих ожирением [30,70].

Не является ли избыточная жировая ткань также источником повышенных уровня цистатина С? Если исходить из пограничного уровня

цистатина С в 1,09 мг/л, то при исследовании популяции из 5083 лиц (в возрасте 20–39 лет), не имевших гипертензии, сахарного диабета, микро- и макроальбуминурии, выяснилось, что повышенный уровень цистатина С имеет: 1) 9,6% лиц с нормальным весом; 2) 12,9% лиц с избыточным весом (уровень цистатина С составляет 1,46 (1,0–2,10) мг/л); 3) 17,4% лиц с ожирением I степени (уровень цистатина С 2,36 (1,56–3,57) мг/л); 4) 21,5% лиц с ожирением II и III степени (уровень цистатина С 2,82 (1,56–5,11) мг/л) [145].

Вот что показало сравнительное исследование 237 лиц, не имевших ожирения (ИМТ = 22,8±0,11 кг/м², возраст 51±0,8 лет) и 248 пациентов, страдавших ожирением (ИМТ = 34,7±0,29 кг/м², возраст 50±0,8 лет), у которых измеряли: 1) СКФ по креатинину; 2) уровень цистатина С в сыворотке и 3) концентрацию мРНК цистатина С в биоптатах адипозной ткани. Оказалось, что сывороточный цистатин С у пациентов с ожирением повышен, как независимо от пола, так и, что принципиально, *независимо от показателей СКФ*. У лиц с ожирением уровень цистатина С был повышен в каждой тертили СКФ. Средний сывороточный уровень цистатина С (мг/л) составлял: 1) у лиц без ожирения 0,89±0,009; 2) при ожирении — 0,96±0,009; а уровень креатинина составлял (мкмоль/л) 88,1±0,92 и 87,1±1,12, соответственно. Значения СКФ по креатинину, рассчитанные по формуле MDRD (мл/мин/1,73 м²), составляли в контрольной группе 69,4±0,79, при ожирении — 71,7±0,88.

У пациентов с ожирением экспрессия гена цистатина С в адипозных тканях была в 2–3 раза выше, чем у лиц без ожирения. Авторы полагают, что *“повышенный синтез цистатина С в адипозных тканях дает вклад в повышение цистатина С в сыворотке и что в таких случаях повышенный уровень цистатина С может не свидетельствовать о снижении СКФ”*. Существенно, что различия в сывороточном уровне цистатина С при ожирении и без такового был достоверным и после поправок на курение, дислипидемию, гипертензию, наличие сахарного диабета 2 типа (СД2) и лекарственную терапию. Принципиально, что при сниженных значениях СКФ у пациентов с ожирением и у пациентов без такового наблюдалось параллельное повышение сывороточного цистатина С и в тех и в других случаях. Авторы делают вывод, что *“концентрация циркулирующего*

цистатина С отражает ренальный статус вне зависимости от степени ожирения”, и отмечают, что возможность использования цистатина С как маркера СКФ для пациентов с тяжелым ожирением (ИМТ > 40 кг/м²), у которых оценка ренальных функций затруднена, пока еще не выяснена. Что касается механизма связи степени ожирения с повышением синтеза цистатина С в адипозных тканях, то авторы предполагают, что его повышенный синтез в адипозных тканях имеет, по аналогии с повышением синтеза цистатина С при атеросклерозе (см. ниже), протективное действие — снижает разрастание адипозных тканей путем ингибирования катепсиновых протеиназ [151].

В целом считается, что уровень цистатина С гораздо меньше зависит от пола, возраста, расы и мышечной массы и ожирения, чем уровень креатинина.

Биологическая вариабельность сывороточного уровня цистатина С. В течение 8 недель уровень цистатина С измеряли в утренних образцах сыворотки 20 здоровых лиц (13 женщин, 7 мужчин, медианный возраст 44 года) и 19 больных с патологией почек (8 женщин, 11 мужчин, 25–61 лет).

У *здоровых лиц* средний уровень цистатина С составлял 0,7 (0,44–1,09) мг/л, а креатинина — 77 (54–100) мкмоль/л. Аналитическая вариабельность для цистатина С составляла 2,0%, а для креатинина — 1,6%. Интраиндивидуальная вариабельность для цистатина С и для креатинина составляли 8,6% и 4,7% соответственно, интериндивидуальная — 15,1% и 14,4%, соответственно.

При *ренальной патологии* средний уровень цистатина С был 1,6 (0,45–3,31) мг/л, а креатинина — 224 (103–430) мкмоль/л, аналитические варианты составляли 1,8% для цистатина С и 1,4% для креатинина. Интраиндивидуальная вариабельность для цистатина С составляла 16,0%, а для креатинина — 8,9% [182].

Коэффициенты вариации для педиатрических пациентов составляли: интраиндивидуальные для цистатина С и креатинина — 6,4% (были одинаковы), интериндивидуальные для цистатина С — 11,1%, для креатинина — 24,8% [7].

Следующий вопрос, действительно ли повышение уровня цистатина С в сыворотке надежно отражает ренальную дисфункцию? Как связан сывороточный уровень цистатина С с СКФ?

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ — ГЛАВНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ХРОНИЧЕСКИХ РЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Полагается, что значения СКФ — лучший маркер функции почек [154]. Общепринято, что определение значений СКФ необходимо для: 1) диагностики и мониторинга нарушения ренальных функций; 2) правильной дозировки потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов и 3) оценки потенциальной нефротоксичности рентгеноконтрастных препаратов [65].

Хронические болезни почек (ХБП) диагностируются при значениях СКФ, составляющих <60 мл/мин/1,73 м², имеющих место в течение, по крайней мере, трех месяцев, независимо от причины или наличия нарушения ренальных функций [154].

Степень снижения СКФ коррелирует со степенью нарушений функций и поэтому с тяжестью почечной недостаточности. Пациентам с СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м² обычно необходим диализ.

Тем не менее, в некоторых случаях утрата функции нефрона не связана с изменением СКФ. Так, на ранних стадиях ренальной патологии, связанной с СД, имеют место гипертрофия почек и гиперперфузия, при которых показатели СКФ нормальны или повышаются (*гиперфилтрация*). Таким образом, начинающаяся диабетическая нефропатия с помощью определения СКФ по креатинину не диагностируется.

Однако и при значениях СКФ >60 мл/мин/1,73 м² у некоторых пациентов может быть диагностирована нефропатия или 1) на основе функциональной диагностики, или 2) на основе биопсии почки, и/или 3) наличия альбуминурии. У пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м², не имеющих признаков ренальной патологии, нефропатия с высокой вероятностью отсутствует [212].

Согласно значениям СКФ (мл/мин/1,73 м²) тяжесть ХБП может иметь пять стадий:

- 1) ≥ 90 нормальная или повышенная СКФ;
- 2) 60–89 мягкое снижение СКФ;
- 3) 30–59 умеренное понижение СКФ;
- 4) 15–29 выраженное снижение СКФ;
- 5) <15 тяжелая почечная недостаточность [154].

В США примерно у 10% взрослого населения отмечаются ранние нарушения ренальных

функций, при этом 40% населения имеет значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и 60% населения имеет повышенную экскрецию альбумина (>30 мг/г креатинина) [27].

Вероятность и тяжесть осложнений ХБП возрастают с ростом показателей СКФ и могут приводить к терминальным стадиям почечных заболеваний (ТСПЗ) и к острой почечной недостаточности (ОПН).

Как правильно определять скорость клубочковой фильтрации. СКФ можно определять: 1) с помощью измерения экзогенных маркеров клубочковой фильтрации (“золотой стандарт”); 2) рассчитывать с помощью измерения уровня эндогенных маркеров фильтрации. Показатели СКФ, полученные с помощью прямого измерения экзогенных маркеров, принято называть *измеряемыми* — *иСКФ* (mGFR — measured Glomerular Filtration Rate), а вычисляемые после определения уровня эндогенных маркеров — *определяемыми* — *оСКФ* (eGFR — estimated) [154]. Измерение концентрации экзогенных маркеров признано “золотым стандартом” СКФ, однако эта процедура является дорогостоящей, весьма трудоемкой и длительной и может выполняться только в специализированных лабораториях. Более удобным, но менее точным является определение концентраций эндогенных маркеров и затем вычисление показателей СКФ по специальным формулам.

Ранние стадии почечной патологии клинически не проявляются и диагностируются только согласно значениям СКФ, определяемым с помощью *экзогенных* маркеров фильтрации. Однако как только значения СКФ снижаются <60 мл/мин/1,73 м², нарушение функции почек может диагностироваться с помощью эндогенных маркеров фильтрации [154].

Измерение скорости клубочковой фильтрации с помощью экзогенных маркеров фильтрации. Таковыми являются инулин, иогексол, иоталамат и радионуклиды: ⁵¹Cr-ЭДТА и ^{99m}Tc-диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПУ, ДТРА). СКФ определяется в абсолютных значениях как мл/мин или в показателях, стандартизированных на 1,73 м² поверхности тела индивида весом 70 кг, в этом случае СКФ выражается в мл/мин/1,73 м². При измерении СКФ разные экзогенные маркеры могут давать не совпадающие результаты [172].

Определение скорости клубочковой фильтрации с помощью эндогенных маркеров фильтрации.

Креатинин и цистатин С почти полностью фильтруются клубочками, поэтому повышение их сывороточного уровня свидетельствует о снижении СКФ. Уравнения для расчета СКФ основаны для концентрации креатинина и цистатина С в сыворотке [155, 213]. Как же лучше определять СКФ, по креатинину или по цистатину С?

Сывороточный креатинин как индикатор скорости клубочковой фильтрации — за и против. Измерение сывороточного уровня креатинина — распространенный метод определения СКФ. Источник креатинина в сыворотке — метаболизм креатина и фосфокреатина в мышцах. В сутки синтезируется примерно 20 мг на кг массы тела креатинина, что связано в основном с мышечной массой. Синтез креатинина с возрастом *снижается* от 23,8 мг/кг у мужчин в возрасте 20–29 лет до 9,8 мг/кг у мужчин в возрасте 90–99 лет. Причиной этого является уменьшение мышечной массы [91].

Если ренальные функции в норме, основная масса креатинина фильтруется клубочками, а 15% его секретируется канальцами [92].

При ХБП концентрация сывороточного креатинина повышается только на 30–50% от его теоретического уровня, который соответствует измеряемым значениям и СКФ (“золотой стандарт”), так как от 16 до 66% креатинина удаляется за счет внеклубочковых механизмов. В частности, канальцевая секреция креатинина и его элиминация в кишечнике достигает максимума, когда СКФ падает до 15 мл/мин/1,73 м² [60].

Полагается, что как маркер СКФ креатинин имеет следующие недостатки: 1) уровень креатинина варьирует в зависимости от возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, принимаемых медикаментов, водно-солевого обмена; 2) из-за большого функционального резерва почек, концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почечной ткани уже не функционирует; 3) при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышенная оценка функции почек; 4) при каких-либо острых изменениях функции почек сывороточный креатинин недостаточно точно отражает реальную картину до тех пор, пока не достигается некоторая стабилизация состояния, что чаще всего происходит только спустя два–три дня после инициации поражения.

Другие неренальные факторы, влияющие на синтез креатинина и его сывороточные концент-

рации, это этническая принадлежность, наличие хронических заболеваний, потребление мясной пищи. Все эти факторы в той или иной степени учитываются в формулах вычисления СКФ. Такие препараты, как циметидин (cimetidine) и триметоприм (trimethoprim) ингибируют секрецию креатинина, но не влияют на СКФ. Изменения уровня сывороточного креатинина очень инерционны, они не позволяют оценивать быстрые изменения СКФ, в частности, при ухудшении или улучшении ренальных функций, в то время как ряд экспериментальных исследований указывает на тот факт, что ОПН нуждается в эффективном вмешательстве именно в тот момент, когда уровень сывороточного креатинина еще даже не начал увеличиваться [198].

Формулы для вычисления скорости клубочковой фильтрации согласно уровню сывороточного креатинина. Наиболее применяемыми уравнениями для вычисления СКФ являются уравнение Кокрофта–Гаулта (Cockcroft–Gault) [23] и уравнение MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [114].

Уравнение Кокрофта–Гаулта предназначено для вычисления клиренса креатинина в мл · мин⁻¹, но не для вычисления СКФ, и не стандартизовано на поверхность тела (1,73 м²). При сравнении с измеряемыми показателями СКФ (экзогенные маркеры) это уравнение систематически завышает клиренс креатинина, поскольку не учитывает его канальцевую секрецию. Поскольку уравнение учитывает вес тела, оно особенно рекомендуется для мониторинга ренальных функций при приеме препаратов, влияющих на работу почек [23, 115].

Уравнение MDRD. В этом уравнении, исходно разработанном при наблюдении пациентов с ХБП, учитываются возраст, пол, этническая принадлежность [115, 148]. Для определения СКФ разработаны два варианта формулы MDRD — полная и сокращенная. Для расчета СКФ по полной (оригинальной) формуле кроме креатинина требуется ряд дополнительных биохимических показателей сыворотки, таких как альбумин и азот мочевины. Для сокращенной формулы MDRD нужны только демографические данные (пол, возраст, раса) и уровень креатинина сыворотки. Сокращенная формула MDRD: СКФ = 186 × (креатинин сыворотки, мг/дл)^{-1,154} × (возраст, годы)^{-0,203}. Для женщин результат умножают на 0,742, для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210. Результаты, по-

лучаемые при применении обеих формул, сопоставимы.

Несмотря на некоторую неточность формулы MDRD для оценки функции почек у пациентов с ССЗ, рассчитанная данным методом СКФ является, тем не менее, независимым предиктором летального исхода у больных с дисфункцией левого желудочка [55]. При применении формулы MDRD значения СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² считаются патологическими [139]. Для вычисленного по формуле MDRD значения СКФ, составляющие 60 мл/мин/1,73 м², диапазон значений будет от 42 до 78. Такая точность считается приемлемой, но предполагает повторное определение СКФ через 3 месяца [116].

Диагностическая надежность уравнения MDRD может быть суммирована следующим образом: 1) при ХБП значения СКФ в 6% случаев могут быть завышены [45, 174, 190, 239]; 2) у лиц без ХБП значения СКФ в 29% случаев могут быть занижены [117, 191]; 3) в 90% случаев показатели СКФ находятся в диапазоне $\pm 30\%$ от прямо измеряемых значений СКФ [148]; 4) формула MDRD завышает стадии ХБП у пациентов, в действительности находящихся на 2 и 3 стадиях тяжести, но правильно классифицирует пациентов на 4 и 5 стадиях. Такое завышение показателей СКФ по формуле MDRD является весьма существенным при мониторинге ХБП и поэтому в этих случаях должно рассматриваться критически [132, 252]; 5) педиатрические пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² могут иметь на 29% более высокие значения СКФ по “золотому стандарту” и, тем не менее, иметь нарушенные ренальные функции [116]. В таких случаях для правильной диагностики необходимо проведение тестов на альбуминурию [154].

Для скрининга на наличие почечного повреждения рекомендуется использовать отношение альбумин/креатинин в моче, которое принято считать патологическим при превышении 30 мг/г [17, 156].

Что говорят исследования по выяснению точности цистатина С как маркера СКФ?

ЦИСТАТИН С — ИДЕАЛЬНЫЙ МАРКЕР СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ. ПОЧТИ ИДЕАЛЬНЫЙ

Предположение, что цистатин С может быть маркером СКФ, было сделано еще в 1979 г., сразу после того, как было обнаружено, что в плазме пациентов, находящихся на гемодиализе,

его уровень в 13 раз выше, чем у здоровых лиц [124]. И только в 2005 г. это предположение было проверено на практике: были проведены сравнительные эксперименты по выяснению зависимости уровня цистатина С в сыворотке от значений СКФ, измеряемых с помощью “золотого стандарта”, и предложена простая формула для расчета СКФ по цистатину С [66]. С того времени опубликованы результаты многих исследований, посвященных сравнению точности и надежности креатинина и цистатина С как индикаторов СКФ. Мета-анализ, обобщающий 46 статей и 8 неопубликованных кратких отчетов, содержащих результаты наблюдений около 4500 пациентов и лиц контрольных групп, показал, что *цистатин С дает более точное приближение к реальным (измеряемым) значениям СКФ, чем креатинин*. Так, коэффициент корреляции концентрации цистатина С с СКФ составлял 0,92 против 0,74 для креатинина. Значения AUC ROC (area under curve of receiver operator characteristic) для цистатина С составляли 0,93 против 0,84 для креатинина [38].

Следует ли учитывать антропометрические показатели при определении скорости клубочковой фильтрации по цистатину С? У 451 пациента СКФ, определенную по “золотому стандарту” (клиренс иогексола), сопоставляли со значениями СКФ, определенными по цистатину С и по креатинину (по формуле Кокрофта–Гаулта), и соотносили с показателями ИМТ. Оказалось, что определение СКФ по цистатину С даже без учета антропометрических показателей дает более точные результаты, чем определение СКФ по креатинину с учетом таких показателей, как пол, возраст и вес тела [64]. Такого же мнения придерживаются и другие авторы [185].

В 2004 г. цистатин С был официально одобрен FDA (Администрацией пищевых и лекарственных препаратов США) как маркер для альтернативного определения СКФ.

Формулы для расчета СКФ (мл/мин/1,73 м²) по однократному определению в сыворотке уровня цистатина С (мг/мл):

- СКФ = $99,43 \times \text{цистатин С}^{-1,5837}$ (Larsson et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2004. — Vol. 64. — P. 25–30);
- СКФ = $80,35 / \text{цистатин С} - 4,32$ (Hoek et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18. — P. 2024–2031);
- СКФ = $91,627 \times \text{цистатин С}^{-1,123}$ (Filler et al. // Pediatr. Nephrol. — 2003. — Vol. 18. — P. 981–985);

- СКФ = $84,69 \times \text{цистатин С}^{-1,680} \times 1,384$ (возраст <14 лет) [66];
- СКФ = $78 / \text{цистатин С} + 4$ (Le Bricon et al. // Clin. Chem. — 2000. — Vol. 46. — P. 1206–1207);
- СКФ = $119 / \text{цистатин С} - 33$ (Sjostrom P. et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2005. — Vol. 65. — P. 111–124);
- СКФ = $100 / \text{цистатин С} - 14$ (Sjostrom P. et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2005. — Vol. 65. — P. 111–124);
- СКФ = $76,7 \times \text{цистатин С}^{-1,19}$ (уравнение Леви (Levey), [211]);
- СКФ = $90,63 \times \text{цистатин С}^{-1,192}$ [80].

Примечание. Как правило, в инструкции к конкретному диагностическому набору для определения цистатина С указана формула, наиболее пригодная для расчета СКФ при использовании данного метода измерения.

Насколько же точно сывороточный уровень цистатина С отражает тяжесть ХБП и их прогрессирование?

Цистатин С — педиатрический маркер скорости клубочковой фильтрации. Пожалуй, на данный момент, цистатин С — самый точный маркер для определения СКФ в педиатрии [6, 62, 134, 199, 255]. И вот почему: 1) его уровень (после достижения 1 года) практически не зависит ни от мышечной массы, ни от возраста; 2) расчет педиатрической СКФ по формуле, предложенной А. Граббом (Grubb) с сотр. [66], более надежен, чем расчет СКФ по креатинину; 3) формулы MDRD и Коннахана-Бэррэтта (Counahan-Barratt) считаются неподходящими для расчета педиатрической СКФ по креатинину [66]. Действительно, еще в ранних исследованиях сравнение значений СКФ, определенных у детей с помощью цистатина С и креатинина, с прямо измеренными значениями СКФ (клиренс ^{51}Cr -ЭДТА) показало, что СКФ, определенная по цистатину С, более тесно коррелирует с “золотым стандартом” [75].

Аналогичные результаты были получены и при сравнении значений педиатрической СКФ, определенных с помощью цистатина С и креатинина, с показателями СКФ, измеренными с помощью инулина. Диагностическая точность (AUC ROC) для цистатина С составляла $0,970 \pm 0,35$ и для креатинина — $0,894 \pm 0,131$. Пограничный уровень цистатина С для патологической СКФ составлял $1,39$ мг/л и имел 90% чувствительность и 86% специфичность. Авторы сделали вывод, что “в отличие от креатинина сывороточный цистатин

С отражает ренальные функции у детей независимо от возраста, пола, роста и веса” [13].

Для получения более точных педиатрических значений СКФ были проведены исследования (103 пациента в возрасте $12,7 \pm 4,7$ лет), учитывающие возраст, пол, вес, диагноз, уровень цистатина С и креатинина и реальные значения СКФ, измеренные по иоталамату. Точность определения СКФ по цистатину С была выше таковой, определяемой по креатинину. В результате были предложены две формулы для наиболее точного вычисления педиатрической СКФ, одна из которых учитывает уровень цистатина С, другая — уровень цистатина С и креатинина одновременно [256].

Формула Шварца (Schwartz), предложенная для определения СКФ у детей еще в 70-х годах прошлого столетия, в действительности завышает значения СКФ (при сравнении с измерением СКФ с помощью иогексола). При исследовании 349 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет, имевших значения СКФ (иогексол) $41,3$ мл/мин/ $1,73$ м² (медианное значение), была предложена более точная (по мнению авторов) формула, учитывающая пол, рост, вес, сывороточный уровень креатинина и концентрацию мочевины в крови [200].

Но действительно ли вес ребенка не влияет на показатели его СКФ по цистатину С? Вот что выяснилось при исследовании 240 детей (медианный возраст $11,7$ лет (2 – $17,9$ лет), 107 девочек, 133 мальчика), у которых показатели СКФ, определенные по цистатину С, сравнивали с таковыми, полученными с помощью “золотого стандарта” (Tc ДТРА). Оказалось, что достоверной связи между измеренными значениями СКФ и показателями ИМТ у детей нет, как нет ее и с показателями СКФ, определенными по цистатину С. Более того, введение при расчете СКФ поправок на ИМТ точности результатов не повышает. Авторы делают практически важный вывод: “у детей масса тела оказывает минимальное влияние на точность определения СКФ с помощью цистатина С” [202].

Мета-анализ результатов наблюдения 27 групп педиатрических пациентов, проведенного в 24 исследованиях, показал преимущество цистатина С по сравнению с креатинином для определения СКФ. В целом, *пограничный уровень цистатина С в интервале $0,9$ – $1,4$ мл/мин/ $1,73$ м² надежно диагностировал педиатрическую ренальную патологию* [189].

Но, может быть, педиатрические неренальные патологии могут снижать значения СКФ, определенные по цистатину С?

Цистатин С — точный маркер скорости клубочковой фильтрации у детей с неренальными патологиями.

Spina bifida. При исследовании 27 пациентов (1,4–27 лет), страдающих спина бифида (контрольная группа — 201 пациент с ренальной патологией, возраст 1–20,2 лет), уровень СКФ, определяемый по цистатину С и креатинину, сравнивали с реальными значениями СКФ по экзогенному маркеру. Выяснилось, что *при спина бифида* только цистатин С дает лучшую корреляцию с реальными значениями СКФ [173]. Схожие результаты были получены и при другом наблюдении 28 детей со спина бифида [142].

Патология мочевого тракта. Цистатин С обладал высокой точностью по сравнению с креатинином и при определении СКФ у 72 пациентов в возрасте 20 дней — 36 месяцев с патологиями мочевого тракта [28].

Цистатин С — маркер скорости клубочковой фильтрации у пожилых. С возрастом СКФ снижается и уровень цистатина С растет, что наилучшим образом отражают показатели ренальной функции, поскольку его уровень практически не зависит от мышечной массы. После 50 лет референтный уровень цистатина С возрастает. При определении СКФ у пожилых с помощью креатинина (уравнение MDRD) результаты свидетельствуют о превалировании у них ХБП третьей стадии, что не подтверждается при определении СКФ с помощью цистатина С [31, 186].

Вот, в частности, результаты сравнения СКФ, определенной по креатинину и по цистатину С у 754 пожилых лиц. Как оказалось, уровень цистатина С действительно коррелировал с таковыми для креатинина ($r=0,6196$). Однако, согласно уравнению MDRD, третья стадия ХБП была диагностирована у 17,2% лиц, а согласно уравнению Леви по цистатину С — только у 2% [32].

При наблюдении 40 пациентов в возрасте от 60 лет и старше, имевших ХБП третьей и четвертой стадии, сравнивали показатели СКФ, определенные по цистатину С по формулам Хоука (Hoek), Ларсона (Larsson) и Стивенса (Stevens) и по креатинину (формулы MDRD и Кокрофта–Гаулта). Обнаружено, что иСКФ (“золотой стандарт”) составляла $36,9 \pm 9,2$ мл/мин/1,73 м², средний уровень цистатина С составлял $2,2 \pm 0,8$ мг/л, а креатинина — $2,8 \pm 1,1$ мг/дл. На-

более точные результаты давали (по убыванию) формулы Хоука, Ларсона и Стивенса, которые значительно превосходили результаты, полученные с помощью формул MDRD и Кокрофта–Гаулта [48].

Таким образом, расчетные формулы для определения СКФ у пожилых лиц, согласно клиренсу креатинина, занижают истинные значения СКФ, что приводит к ложноположительным результатам. Цистатин С лишен этого недостатка и является надежным маркером СКФ у гериатрических пациентов [47, 245].

Насколько точно цистатин С отражает динамику ХБП? Можно ли использовать цистатин С для мониторинга эффективности терапии ренальной патологии?

Цистатин С — маркер прогрессирования хронической болезни почек. В исследовании 592 взрослых пациентов с ХБП СКФ определяли по клиренсу креатинина (формула Кокрофта–Гаулта), по сывороточному креатинину (формула MDRD) и по цистатину С (формула Ходжса (Hojs R) и измеряли с помощью ⁵¹CrЭДТА (“золотой стандарт”). Среднее значение клиренса ⁵¹CrЭДТА составляло 47 мл/мин/1,73 м², средний уровень сывороточного креатинина составлял 269 мкмоль/л, а цистатина С — 2,68 мг/л. Корреляция между клиренсом ⁵¹CrЭДТА и СКФ, согласно формуле Кокрофта–Гаулта, составляла $r=0,861$, согласно MDRD $r=0,909$ и согласно формуле Ходжса по цистатину С $r=0,899$. Однако согласно значениям AUC ROC при пограничном уровне СКФ=60 мл/мин/1,73 м², определение СКФ по цистатину С имело бóльшую точность, чем по формулам Кокрофта–Гаулта и MDRD. При этом *последовательно определенные значения СКФ по цистатину С предсказывали дальнейшие изменения СКФ более точно, чем показатели СКФ, определенные по формуле MDRD (91,6% против 84,1%, соответственно) и более точно, чем показатели СКФ, вычисленные по формуле Кокрофта–Гаулта (91,6% против 88,3%)*. Авторы считают, что их результаты “показывают, что сывороточный цистатин С является надежным маркером СКФ с очень высокой диагностической точностью и способностью выявлять пациентов с ХБП и СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м²” [80].

Следующий вопрос, насколько цистатин С пригоден для диагностики ренальной патологии у лиц с повышенным кровяным давлением?

Цистатин С и гипертензия. При наблюдении 51 пациента с первичной гипертензией (29 лиц в

контрольной группе) сравнивали точность диагностики ренальной патологии с помощью определения в сыворотке цистатина С, β -2-микроглобулина, креатинина, мочевой кислоты, определения клиренса креатинина. СКФ рассчитывали согласно уравнениям Кокрофта–Гаулта и MDRD. За нижний предел пограничного уровня принимали СКФ <80 мл/мин/1,73 м². Как оказалось, все измеренные сывороточные параметры у пациентов с гипертензией были повышены, а показатели СКФ понижены. Статистический анализ показал, что согласно значениям AUC ROC цистатин С превосходил по своей точности все другие сывороточные маркеры (AUC=0,900). Клиренс креатинина имел самую низкую диагностическую эффективность (AUC=0,598). Авторы полагают, что *“по сравнению с другими традиционными маркерами измерение цистатина С может быть лучшим параметром для определения СКФ, особенно у пациентов с первичной гипертензией”* [166].

У пациентов с гипертензией высокая скорость экскреции альбумина (СЭА) в мочу связана с атеросклеротическими повреждениями сосудов и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от всех причин. Есть ли у гипертензивных пациентов связь между уровнем цистатина С в сыворотке и кардиваскулярными и ренальными патологиями?

У 60 пациентов с гипертензией определяли сывороточный уровень цистатина С, клиренс креатинина, индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) и толщину интима-медиа. Как оказалось, уровень цистатина С отрицательно коррелировал с клиренсом креатинина ($r=-0,617$) и положительно со средним значением (за 24 ч) систолического давления ($r=0,308$), ИМЛЖ ($r=0,528$) и ИМТ ($r=0,539$). И цистатин С, и показатели СЭА были независимо связаны со средними показателями систолического давления. Авторы полагают, что *“цистатин С — это полезный для использования показатель ренальной функции, который может быть маркером тяжести кардиваскулярных и ренальных осложнений у пациентов с гипертензией”* [246].

Можно ли с помощью цистатина С прогнозировать развитие микроальбуминурии при гипертензии?

В проспективном исследовании 101 пациента с первой стадией гипертензии наблюдали в течение 3,1 года (медианное значение). СКФ

определяли с помощью цистатина С по формуле Хоука, измеряли также альбумин в моче и кровяное давление. У лиц с СКФ в верхней трети (>115 мл/мин/1,73 м², гиперфилтрация!) альбуминурия развивалась чаще. Значения СКФ по креатинину (формулы Кокрофта–Гаулта и MDRD) такой прогнозирующей способностью не обладали. Авторы полагают, что их данные указывают на то, что *1) определение СКФ по цистатину С на ранних стадиях гипертензии — более чувствительный метод для прогнозирования развития микроальбуминурии, чем определение клиренса креатинина, и 2) в данной клинической группе гиперфилтрация предшествует микроальбуминурии* [167].

Таким образом, определение СКФ по цистатину С на ранних стадиях гипертензии является весьма целесообразным для своевременного обнаружения гиперфилтрации и прогнозирования последующего развития микроальбуминурии.

Как известно, гиперфилтрация — это самая ранняя стадия развития диабетической нефропатии.

ЦИСТАТИН С — РАННИЙ МАРКЕР ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

В раннем исследовании наблюдали 49 диабетиков с начальными ренальными нарушениями. СКФ измеряли по “золотому стандарту” (⁵¹Cr-ЭДТА), также измеряли сывороточный уровень цистатина С, креатинина, β -2-микроглобулина и клиренс креатинина с вычислением СКФ по формуле Кокрофта–Гаулта. Чувствительность и специфичность диагностики ренальной недостаточности рассчитывались для пограничных значений СКФ, составлявших 80 или 60 мл/мин/1,73 м². Оказалось, что при пограничном уровне в 60 мл/мин/1,73 м² значения AUC ROC составляли 0,972 для β -2-микроглобулина, 0,925 для цистатина С и 0,916 для креатинина. А при пограничном уровне 80 мл/мин/1,73 м², 0,838 для β -2-микроглобулина, 0,780 для цистатина С и 0,905 для креатинина [164].

Целью следующего исследования был ответ на вопрос, может ли цистатин С быть маркером раннего развития нефропатии при СД2. Наблюдались 52 пациента с СД2, у которых в сыворотке определяли креатинин, цистатин С, а также скорость экскреции альбумина (СЭА) в мочу. СКФ измеряли с помощью “золотого стандарта” (⁵¹Cr-EDTA) и по формуле Кокрофта–Гаулта (по креатинину). Было обнаружено, что

отрицательная корреляция между цистатином С и иСКФ (“золотой стандарт”) составляла $r=-0,84$, между иСКФ и креатинином $r=-0,65$, а между иСКФ и СКФ по креатинину $r=0,70$. При снижении иСКФ от 120 до 20 мл/мин/1,73 м² сывороточный цистатин С повышался сильнее, чем креатинин. Для дискриминации между пациентами с СД2 с нормальной СКФ (>80 мл/мин/1,73 м²) и сниженной СКФ (<80 мл/мин/1,73 м²) диагностическая точность цистатина С составляла 90%, для креатинина 77%, а для СКФ по креатинину 85%. При пограничном уровне цистатина С равном 0,93 мг/л количество ложноположительных результатов составляло 7,7%, а ложноотрицательных 1,9%. При пограничном уровне креатинина равном 87,5 мкмоль/л количество ложноположительных результатов было 5,8%, а ложноотрицательных 17,0% (!) [146].

В другом исследовании наблюдали 29 лиц с СД1 и 11 лиц из контрольной группы. В плазме определяли цистатин С, креатинин, клиренс креатинина (за 24 ч), СКФ вычисляли по креатинину (формула Кокрофта–Гаулта), в качестве “золотого стандарта” использовали клиренс иогексола. Показатели СКФ (иогексол) у пациентов находились в диапазоне от 35 до 132 мл/мин/1,73 м². Как оказалось, цистатин С более сильно коррелировал с реальными значениями СКФ ($r=-0,8$), чем клиренс креатинина ($r=-0,74$), креатинин плазмы ($r=-0,54$) и СКФ по формуле Кокрофта–Гаулта ($r=-0,66$) [224].

При наблюдении 89 диабетиков с различными стадиями развития ренальной патологии и со значениями иСКФ (⁵¹Cr-EDTA) в диапазоне от 11,4 до 196,5 мл/мин/1,73 м² оказалось, что цистатин С коррелировал с иСКФ ($r=-0,74$), с креатинином ($r=0,67$) и СКФ по формуле Кокрофта–Гаулта, ($r=0,88$). Для скрининга диабетиков с пограничным уровнем СКФ <80 мл/мин/1,73 м² чувствительность цистатина С составляла 86,6%, а креатинина 77,4%. Авторы подчеркивают, что “у диабетиков с низкими уровнями креатинина часто наблюдается умеренное снижение СКФ, которое более надежно обнаруживается согласно сывороточному цистатину С”. В целом, авторы делают вывод, что у диабетических пациентов “цистатин С — более надежный критерий для скрининга и оценки ренальных нарушений, чем креатинин, и представляет полезную альтернативу формуле Кокрофта–Гаулта” [171].

Также предлагают использовать цистатин С для скрининга ренальных нарушения у диабетиков

и авторы исследования, в котором у 251 диабетического пациента с мягкими нарушениями функций почек измеряли СКФ (99с-Тс-ДТРА) и определяли СКФ с помощью цистатина С и креатинина. По сравнению с методами, основанными на креатинине, пограничный уровень цистатина С=1,10 мг/л имел наилучшие характеристики для скрининга пациентов с умеренным нарушением ренальных функций (<60 мл/мин/1,73 м²). Авторы полагают, что “простое измерение сывороточных уровней цистатина С может быть полезным для скрининга мягких и умеренных стадий ХБП у пациентов с сахарным диабетом” [129].

Какая именно из многих формул для определения СКФ по цистатину С больше всего подходит при СД2? При наблюдении 106 пациентов с СД2 значения СКФ по цистатину С, вычисленные по разным формулам, сравнивали со значениями СКФ по креатинину (MDRD) и со значениями иСКФ по “золотому стандарту”. Средние значения HbA1c составляли 7,10%, креатинина — 89,0 мкмоль/л, цистатина С — 0,859 мг/л, иСКФ — 104,5 мл/мин/1,73 м², СКФ (MDRD) — 77,4 мл/мин/1,73 м². Вот какие результаты дало вычисление СКФ по цистатину С (мл/мин/1,73 м²): 1) по формуле Перкинса (Perkins) — 124,5; 2) по формуле Rule — 90,0; 3) по формуле Стивенса (с учетом возраста) — 96,0; 4) по формуле Стивенса (с учетом креатинина) — 85,6; 5) по формуле Арнала (Arnal) — 101,7; 6) по формуле МакАйзека (MacIsaac) — 102,1 и 7) по формуле Тана (Tan) — 101,6 мл/мин/1,73 м². В целом, как утверждают авторы, “для оценки риска ХБП у пациентов с СД2 определение СКФ по цистатину С является более точным, чем по креатинину” [21].

Может ли цистатин С обнаружить ХБП у диабетиков с нормальным креатинином? Похоже, да. Вот результаты наблюдения 67 таких больных. СКФ измеряли по “золотому стандарту” (Cr-ЭДТА). Показано, что корреляция между сывороточными цистатином С и креатинином составляла $r=0,54$, между цистатином С и СКФ по креатинину (MDRD) $r=-0,47$ и между цистатином С и иСКФ $r=-0,47$. При пограничном уровне СКФ (Cr-ЭДТА)=80 мл/мин/1,73 м² значения AUC ROC для цистатина С составляли 0,75, а для креатинина 0,63. Авторы делают вывод, что “для обнаружения начинающейся при диабете нефропатии цистатин С является более чувствительным параметром, чем креатинин” [250].

В другом исследовании наблюдали 179 пациентов с СД2, 79 из них имели нормальные ренальные функции согласно СКФ (MDRD) 60 мл/мин/1,73 м². Найдено, что концентрации альбумина в моче достоверно коррелировали с уровнями цистатина С как у пациентов с нормоальбуминурией ($r=0,547$), так и у больных с микроальбуминурией ($r=0,305$), но не коррелировали ни с сывороточным креатинином, ни с клиренсом креатинина. У 100 пациентов с СКФ (MDRD) <60 мл/мин/1,73 м² уровни альбумина в моче также коррелировали с цистатином С, как при нормоальбуминурии ($r=0,536$), так и при микроальбуминурии ($r=0,340$), но коррелировали с сывороточным креатинином и клиренсом креатинина только у пациентов с микроальбуминурией. Авторы полагают, что *“малые изменения ренальной функции, определяемые с помощью цистатина С, параллельны степени альбуминурии, даже на стадии нормоальбуминурии”* [101].

Следующий вопрос, насколько точно цистатин С оценивает динамику снижения ренальных функций при сахарном диабете?

Цистатин С и прогрессирование диабетической нефропатии. Начало развития диабетической нефропатии традиционно диагностируется по повышению скорости экскреции альбумина (СЭА) в мочу и/или согласно транзитному повышению СКФ (гиперфилтрация). При отсутствии терапии СЭА возрастает экспоненциально, а при установленной нефропатии СКФ снижается линейно. Таким образом, снижение СЭА — предиктор снижения СКФ. Поскольку диабетическая нефропатия лучше поддается лечению на ранних стадиях, проблема применения маркеров более эффективных, чем определение СЭА, весьма актуальна. Полагается, что таким маркером может стать цистатин С [89].

В течение 4 лет у пациентов с СД2 ежегодно измерялись показатели иСКФ (клиренс иоталамата), которые сравнивались с результатами расчета СКФ по цистатину С и креатинину. Как оказалось, наибольшую корреляцию с измеряемыми в процессе развития диабетической нефропатии показателями иСКФ имели уровни СКФ, рассчитанный по цистатину С, а не по креатинину (формулы MDRD и Кокрофта–Гаулта). Более того, анализ динамики интраиндивидуальных показателей СКФ показал, что уровни цистатина С — это более стабильный, чем креатинин, показатель функции почек, не подверженный резким колебаниям. Полагается, что при СД2

сывороточный уровень цистатина С *“отражают значения СКФ так же надежно, как уровень гликозированного гемоглобина отражает контроль гликемии”*. Некоторые авторы даже иногда называют цистатин С *“ренальным гликозилированным гемоглобином”* [170].

В других исследованиях четко показано, что для раннего обнаружения снижения СКФ при СД2 цистатин С — более точный маркер, чем креатинин [71, 175, 179].

Отметим, что повышенные сывороточный уровень цистатина С позволяет проводить раннюю диагностику гипертензивной нефропатии [246].

Более детального рассмотрения заслуживает исследование, в котором у 85 пациентов с СД1 в течение 10,1 лет измеряли динамику иСКФ (“золотой стандарт”). У каждого пациента за это время было проделано в среднем 5,6 измерений. Исходное среднее значение иСКФ в данной когорте соответствовало нормальному $106,1 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м². Скорость снижения СКФ (ДСКФ) вычисляли с помощью линейной регрессии. Снижение ренальной функции наблюдалось у 19 больных, у которых значения Δ иСКФ были >3,3 мл/мин/1,73 м² в год. У таких пациентов средние значения Δ СКФ составляли (мл/мин/1,73 м²): 1) по “золотому стандарту” — 6,5; 2) по цистатину С — 6,1; 3) по сывороточному креатинину — 4,2; 4) по формуле Кокрофта–Гаулта — 3,6 и 5) по формуле MDRD — 3,4. Авторы полагают, что *“в популяции лиц с СД1 с исходно нормальными значениями СКФ цистатин С является более точным показателем степени снижения ренальных функций, чем методы, основанные на креатинине”* [178].

ЦИСТАТИН С: ОЦЕНКА РЕНАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Трансплантация почек. Современные клинические рекомендации предлагают классифицировать реципиентов трансплантированной почки согласно стадиям ХБП, определяемым с помощью СКФ по креатинину. Не пришло ли время делать это по цистатину С?

В исследовании наблюдалось 125 реципиентов трансплантированной почки со стабильными ренальными функциями, у которых в ранней послеоперационной фазе определяли СКФ с помощью креатинина, цистатина С и “золотого стандарта” (иогексол). Как оказалось, значения СКФ, определенные с помощью цистатина С,

имели более сильную корреляцию с таковыми, измеренными с помощью иогексола ($r=0,89$), чем СКФ, определенная по креатинину ($r=0,81$). При пограничном уровне СКФ равном $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, сывороточный цистатин С это более чувствительный и точный маркер для раннего обнаружения ренальной дисфункции после трансплантации почек по сравнению с креатинином. В первый день после трансплантации сывороточный цистатин С снижается быстрее, чем креатинин [20].

Какое уравнение для вычисления СКФ по сывороточному цистатину С наиболее подходит для оценки ренальных функций после трансплантации почки? СКФ по цистатину С, креатинину и по “золотому стандарту” (ЭДТА) измерялась у 117 реципиентов. Среднее значение и СКФ составляло $58 \pm 23 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Наибольшую точность имели уравнения Филлера (Filler) и Ле-Брикон (Le Bricon), основанные на измерении цистатина С, причем эта точность сохранялась и в диапазоне $>60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Уравнения, основанные на креатинине, имели более низкую точность [247].

В другом исследовании при наблюдении 108 реципиентов было установлено, что определение СКФ по цистатину С с помощью формул Хоука и Ларсона было более точным, чем по креатинину [177].

При исследовании 198 реципиентов со стабильным трансплантатом показано, что наиболее точным было определение СКФ по цистатину С с помощью уравнений Филлера и Ле-Брикон [248].

Педиатрическая трансплантация. Цистатин С и креатинин измеряли у 24 детей (10 девочек, 14 мальчиков, средний возраст $10,5 \pm 5,1$ лет), госпитализированных после удачной трансплантации. Было обнаружено, что через час после трансплантации средний уровень цистатина С снизился в два раза (с $6,9 \pm 0,45 \text{ мг/л}$ до $3,69 \pm 0,38 \text{ мг/л}$), а креатинин снизился с $862 \pm 65,4$ до $633 \pm 62,9 \text{ мкмоль/л}$. На второй день цистатин С был $1,82 \pm 0,18 \text{ мг/л}$, а на десятый — $2,69 \pm 0,35$. Уровень креатинина продолжал снижаться и на девятый день составил $80,5 \pm 13,1 \text{ моль/л}$. Авторы полагают, что “у детей после удачной ренальной трансплантации цистатин С является ранним индикатором функции трансплантата” [14].

При исследовании 50 педиатрических реципиентов было обнаружено, что корреляция между значениями СКФ, определенными по

цистатину С и по креатинину, составляла $r=0,75$, однако при определении СКФ по цистатину С было обнаружено, что 42% реципиентов имели СКФ $<60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, а при определении СКФ по креатинину — только 16%. По мнению авторов “*цистатин С — ранний маркер ренальной дисфункции у педиатрических пациентов с трансплантированной почкой, который может быть важным средством для улучшения терапии данной группы больных*” [53].

Трансплантация печени. Раннее обнаружение ренальной дисфункции весьма актуально для пациентов, перенесших ортопическую трансплантацию печени. Какая именно из формул для определений СКФ по цистатину С (Ларсона, Филлера или Хоука) более подходит для данных случаев? При наблюдении 59 реципиентов СКФ определяли по цистатину С, креатинину (MDRD) и с помощью “золотого” стандарта (ЭДТА). Установлено, что наиболее точным было определение СКФ по цистатину С по формуле Хоука [57].

Что касается оценки ренальной дисфункции при ортопической трансплантации печени, наблюдали 41 реципиента, у которых через $6,5 \pm 4,7$ лет после трансплантации СКФ определяли по креатинину (по формулам MDRD и Кокрофта–Гаулта), по цистатину С (по формулам Хоука, Ларсона, Филлера и Ле-Брикон) и по “золотому” стандарту (ЭДТА). Согласно полученным результатам, ни одна из проверенных формул расчета СКФ по цистатину С и креатинину не имела удовлетворительной точности, что, по мнению авторов “ставит под вопрос их применимость для реципиентов ортопической трансплантации печени” [15].

Для сравнения точности определения СКФ исследовали 30 реципиентов трансплантированной печени. СКФ определяли по цистатину С (по формулам Хоука, Филлера и Ларсона) и с помощью “золотого” стандарта в первый, четвертый и седьмой день после операции. Поскольку значения СКФ по цистатину С, рассчитанные с помощью указанных формул, отличались от реальных показателей СКФ, авторы предложили свою формулу для расчета СКФ по цистатину С у реципиентов трансплантированной печени: $\text{СКФ} = 9,12 + 96,21 \times (1/\text{Цис С})$, которая давала результаты, более близкие к реальным ($97,4 \pm 30,2 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и $96,8 \pm 32,8 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, соответственно [120].

Трансплантация костного мозга. Как известно, у пациентов, перенесших трансплантацию

стволовых гематопоэтических клеток, могут развиваться нарушения клубочковых и канальцевых функций [74].

При ретроспективном анализе историй болезни 75 реципиентов аллогенных гематопоэтических трансплантатов (allogeneic hematopoietic transplant recipients), у которых измерен уровень цистатина С, было обнаружено, что ОПН развилась у 31 пациента через 46 дней (медианное значение, интервал 1–502 дня), ухудшение ренальных функций было отмечено у 21 пациента. Повышение цистатина С после трансплантации наблюдалось у всех пациентов. Полагается, что оно было вызвано применением ингибиторов кальцийнейрина (calcineurin). В целом, у таких реципиентов повышенный уровень цистатина С был связан с тяжестью ренальной дисфункции. Авторы полагают, что *“измерение цистатина С может быть полезным диагностическим инструментом для выявления реципиентов гематопоэтических стволовых клеток с повышенным риском ХБП”* [147].

Цистатин С и нефротоксичность рентгеноконтрастных препаратов. При исследовании 410 пациентов, страдавших ХБП и подвергнутых коронарной и периферической ангиографии и/или ангиопластике, уровни цистатина С и креатинина были измерены через 24 и 48 ч после введения контрастного препарата. Тяжелые неблагоприятные исходы (смертность от всех причин, диализ) фиксировались в течение 12 месяцев. У 34 пациентов (8,2%) через 48 ч развилась ОПН. Повышение цистатина С ($\geq 10\%$) через 24 ч после введения контрастера было обнаружено у 87 пациентов (21,2%). При пограничном уровне цистатина С $\geq 1,0$ мг/л и креатинина $\geq 0,3$ мг/дл отрицательное предиктивное значение для неблагоприятных исходов было 100%, а положительное — 39,1%. При таком пограничном уровне цистатина С и креатинина неблагоприятные исходы имели место: 1) у 16 из 297 пациентов (5,4%), имевших уровень этих маркеров ниже пограничных (группа 1); 2) у 9 из 49 пациентов (18,4%), имевших только повышенный цистатин С (группы 2) и 3) у 9 из 31 пациента (29%), имевших оба повышенных маркера (группа 3). Отношение рисков неблагоприятных исходов в группе 2 составляло 2,52 (1,17–5,41) и в группе 3 — 4,45 (1,72–11,54). Авторы полагают, что *“у пациентов с ХБП цистатин С может быть надежным маркером для раннего диагноза и прогноза ОПН, вызываемой контрастными препаратами”* [16].

Итак, все что говорилось, касалось того, насколько хорош как маркер цистатин С, если его измерять в крови.

СЛЕДУЕТ ЛИ ИЗМЕРЯТЬ ЦИСТАТИН С В МОЧЕ?

Неоднократно отмечалось, что цистатин С свободно экскретируется путем клубочковой фильтрации, а затем подвергается полной канальцевой реабсорбции и катаболизации (без секреции). И поэтому, как полагалось ранее, цистатин С в значимых количествах в моче обнаруживаться не должен. Оказалось, что в действительности это не так. При нарушении канальцевой функции концентрации цистатина С в моче (u-CysC, u — urinary, мочевого) могут возрастать в 200 раз, особенно при остром повреждении почек (ОПП), ранее эта патология называлась ОПН.

Впервые уровень u-цистатина С был определен в 1979 г. и составлял $0,095 \pm 0,057$ мг/л [124].

Подвержен ли уровень u-цистатина С колебаниями в течение суток? Как показали специальные измерения u-цистатина С у 11 здоровых лиц, проводимые каждые два часа, референтный интервал составлял $0,03-0,18$ мг/л и не зависел от времени суток. Таким образом, измерение u-цистатина С в суточной моче (если это необходимо) является корректным [24].

Экскрецию u-цистатина С в мочу изучали при наблюдении 1670 здоровых лиц и 217 пациентов с протеинурией, также определяли уровень u-цистатина С у 52 больных с ХПН. Обнаружена хорошая корреляция между уровнем u-цистатина С и концентрацией креатинина в моче. Такая же закономерность обнаружена и у пациентов с персистирующей протеинурией, но без повреждений тубулярных клеток. Средний уровень креатинина в моче возрастал с возрастом и зависел от мышечной массы. В противоположность этому *уровень u-цистатина С не зависел от мышечной массы и возраста*. Существенно, что уровень u-цистатина С был хорошим показателем, отражающим эффективность реабсорбции цистатина С в проксимальных канальцах. Авторы сделали вывод, что *“соотношение уровня цистатина С и креатинина в моче может быть маркером тубулярной дисфункции. В том случае, если это соотношение находится в нормальном диапазоне, то u-цистатин С точно отражает фильтрационные функции клубочков”* [237].

В другом исследовании измерение и-цистатина С (иммунологическое определение, усиленные частицами, нефелометрия) проводили у 102 пациентов с различными ренальными заболеваниями и в контрольной группе из 102 здоровых лиц. Показано, что *верхний референтный предел для и-цистатина С составлял 0,28 мг/л, и он не зависел ни от пола, ни от возраста*. Точность и линейность были “отличными”. Интраиндивидуальная точность составляла $\leq 4,8\%$, а интериндивидуальная — $\leq 5,2\%$. Интерференций с альбумином, билирубином и гемоглобином не наблюдалось. При этом цистатин С в образцах мочи был стабилен при $\text{pH} \geq 5$, при -20°C и при 4°C — 7 дней, а при $+20^\circ\text{C}$ — 48 ч. Замораживание и оттаивание образцов мочи на уровень и-цистатина С не влиял, адсорбции к пластику не наблюдалось. Авторы полагают, что *“измерение и-цистатина С является точным. Высокая стабильность и отсутствие интерференций делают измерение и-цистатина С рутинным биохимическим тестом”* [76].

Исследовали образцы мочи 130 пациентов с различными ренальными заболеваниями, у двух пациентов с ОПН и у 62 здоровых лиц, измеряли уровень и-цистатина С, β -2-микроглобулина, α -микроглобулина и клиренс креатинина. У пациентов ежедневная экскреция и-цистатина С и α -микроглобулина была повышена (по сравнению с контролем), особенно значительно у пациентов с ОПН [149].

Имеет ли уровень и-цистатина С клиническое значение?

и-Цистатин С — маркер тубулярной дисфункции. Острый тубулярной некроз (ОТН) связан с высокой смертностью, особенно у пациентов, нуждающихся в ренальной заместительной терапии (РЗТ). Наблюдались 73 пациента с ОТН, исходно не имевшие олигоурии. На начальных стадиях развития ОТН в моче измерялись α -1- и β -2-микроглобулины, и-цистатин С, и-креатинин и др. маркеры. 26 пациентов (36%) в среднем через 4 дня после обнаружения протеинурии и энзимурии нуждались в РЗТ. У таких пациентов был самый высокий уровень и-цистатина С и α -1-микроглобулина, который составлял: для цистатина С — 1,7 (1,2–4,1) мг/л против 0,1 (0,02–0,5) мг/л у пациентов, не нуждавшихся в РЗТ; для α -1-микроглобулина — 34,5 (26,6–45,1) г/моль креатинина против 8,0 (5,0–17,5) г/моль креатинина. Авторы считают, что *“у пациентов с ОТН без олигоурии, повышенная экскреция и-цистатина С и α -1-микглобулина может пред-*

сказывать неблагоприятные исходы, приводящие к необходимости РЗТ” [78].

При наблюдении 72 детей и взрослых с различными ренальными нарушениями было найдено, что соотношение и-цистатин С/и-креатинин $\geq 11,3$ мг/моль было диагностическим для тубулярной протеинурии, тубулоинтерстициальных заболеваний и тяжелой протеинурии [79].

В другом исследовании при наблюдении 12 детей с идиопатическим нефротическим синдромом, 12 детей с ремиссией этого заболевания и 12 здоровых детей было обнаружено, что повышенный уровень и-цистатина С связан с нефротическим синдромом и с тяжелой протеинурией [229].

Каков уровень и-цистатина С при тубулярных и гломерулярных заболеваниях? При измерении уровня и-цистатина С в свежесобранной моче было обнаружено, что 1) при тубулярных заболеваниях он составлял $4,31 \pm 3,85$ мг/л (52 пациента); 2) при гломерулярных заболеваниях — $0,106 \pm 0,133$ мг/л (47 пациентов); 3) в контроле — $0,096 \pm 0,044$ мг/л (наблюдение 60 лиц). Авторы полагают, что *“измерение и-цистатина С может быть элегантным и точным методом для диагностики и мониторинга тубулярной дисфункции, даже в случаях смешанных гломерулярных/тубулярных заболеваний” и отмечают, что “поскольку измерение и-цистатина С возможно проводить на автоматических биохимических анализаторах, его определение можно легко применять в комплексе со стандартными панелями, которые используются для выявления ренальных патологий, даже в неотложных ситуациях”* [25].

Следует ли нормировать уровень и-цистатина С на концентрации и-креатинина? Нормирование уровня биомаркеров, определяемого в моче, на концентрацию и-креатинина — методика общепринятая. Однако уровень и-креатинина отражает одновременно и СКФ и эффективность тубулярной секреции. При этом, когда и-креатинин применяется как специфический маркер клубочковых функций, то молчаливо (и часто неоправданно) предполагается, что тубулярная секреция отсутствует. Поэтому нормирование любого тубулярного маркера на и-креатинин, особенно у пациентов с острой и даже умеренной почечной недостаточностью может привести к некорректности.

У 120 реципиентов трансплантированной почки ежедневно измеряли уровень и-цистатина С, который использовали как тубулярный маркер,

и уровень α -креатинина [26] и вычисляли значения соотношений α -цистатин C/α -креатинин. Как оказалось, положительные протоколы биопсии почки всегда были связаны с уровнем α -цистатина $C > 0,18$ мг/л. Однако у 9 реципиентов обнаружилось несоответствие между данными биопсии и значениями соотношения α -цистатин C/α -креатинин (4 ложноположительных результата, 5 ложноотрицательных результатов), а у двух пациентов наблюдалась сильная вариабельность уровня α -креатинина, которая приводила к несоответствию значений α -цистатин C/α -креатинин и данных биопсии.

При использовании значений α -цистатин C/α -креатинин как предикторов степени ренального повреждения отрицательное предиктивное значение составляло 85,7%, что могло привести к ошибкам в клинической интерпретации результатов. Однако этих ошибок можно избежать, если степень тубулярного повреждения определять только по цистатину C ; в этом случае отрицательное предиктивное значение составляло 100%.

Авторы рекомендуют “для оценки степени тубулярных нарушений использовать уровень α -цистатина C ” и полагают, что полученные ими результаты о несогласовании значений α -цистатин C/α -креатинин с результатами биопсии могут быть распространены и на любой маркер тубулярной функции. “Нормирование уровня любого мочевого маркера, специфического для тубулярных нарушений, на уровне второго маркера, который сильно зависит от клубочковых или от других ренальных или неренальных условий, может приводить к неправильной клинической интерпретации. Нормирование уровня мочевых маркеров на α -креатинин может быть сделано только в случаях “чистой” гломерулонефрита, когда измеряются специфические маркеры клубочковой функции (например, альбумин в моче). Во всех других случаях ренальных заболеваний нормирование уровня мочевых маркеров на концентрацию α -креатинина неправомерно и этого следует избегать” [26].

α -Цистатин C — маркер фетальной дисфункции почек. Фетальные обструктивные уropатии — наиболее частые аномалии, выявляемые с помощью пренатальной ультразвуковой диагностики. Терапия таких патологий зависит от точности определения ренальных функций. Хотя в унилатеральных случаях прогноз может быть благоприятным, при билатеральных уropатиях может иметь место перинатальная смерть от

пульмонарной гипоплазии и терминальной ренальной недостаточности. Креатинин нельзя использовать как маркер фетальной СКФ, так как он проходит через плацентарный барьер и подвергается материнскому клиренсу.

Цистатин C , как уже упоминалось, через плаценту не проходит. Может ли фетальный уровень α -цистатина C предсказывать уровень сывороточного креатинина у детей (в возрасте 1 года), имевших пренатальный диагноз билатеральной обструктивной уropатии? После измерения уровня α -цистатина C в 71 образцах мочи пациенты были разделены на три группы согласно тяжести ренальной дисфункции. Первая группа: тяжелая ренальная недостаточность с летальными исходами (19 случаев), 17 прерываний беременности из-за олигогидроамниоза с гиперэхогенной паренхимой и 2 неонатальные смерти из-за острой пульмонарной гипоплазии и почечной недостаточности. Вторая группа: умеренная ренальная недостаточность, сывороточный креатинин в возрасте 1 года > 50 ммоль/л (19 случаев). Третья группа: нормальная ренальная функция, сывороточный креатинин < 50 ммоль/л (33 случая). Оказалось, что α -цистатин C был значительно повышен в первой группе (тяжелая почечная недостаточность) — $4,1 \pm 0,76$ (0,45–13,1) мг/л, несколько повышен во второй группе — $0,47 \pm 0,27$ (0,05–4,75) мг/л и нормален в третьей группе — $0,5 \pm 0,05$ (0,05–1,09) мг/л. Наилучшую предиктивную чувствительность (84%) и специфичность (84%) по отношению к тяжелой фетальной почечной недостаточности имел пограничный уровень α -цистатина C , составлявший 1 мг/л. Авторы полагают, что “фетальный α -цистатин C — скорее маркер фетальной ренальной дисфункции, чем маркер СКФ” [144].

Итак, α -цистатин C — маркер тубулярной дисфункции. В каких случаях его следует применять?

α -Цистатин C — маркер острой почечной недостаточности. Традиционно диагностика ОПП основана на серийном измерении сывороточного креатинина или креатинина мочи, что диагностирует ОПП через 24–48 ч после реального отказа функции почек. Другие стандартные мочевые маркеры также нечувствительны к раннему обнаружению ОПП, что не позволяет проведение эффективных превентивных мероприятий. В настоящее время ведется поиск новых мочевых маркеров, которые должны иметь высокую чувствительность и специфичность как для ранней

диагностики ОПП, так и для оценки его тяжести. Наиболее перспективными являются цистатин С, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) и мочевиная кислота.

В данный момент мочевые маркеры ОПП классифицированы на 4 группы:

1) ферменты, высвобождаемые из поврежденных тубулярных клеток: щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), аланин-аминопептидаза, изоферменты глутатионтрансферазы, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG);

2) белки с низкой молекулярной массой: цистатин С, α -1-микроглобулин, β -2-микроглобулин, ретинол-связывающий белок;

3) специфические белки, продуцируемые почками и связанные с развитием ОПП: белок 61 богатый цистеином (cysteine-rich protein 61), NGAL, молекула поражения почек-1 (KIM-1), цитокины и хемокины (Gro- α , ИЛ-18);

4) структурные и функциональные белки ренальных канальцев: F-actin, Na(+)/H(+) exchange isoform 3.

Особые надежды возлагаются на использование многомаркерных панелей для диагностики ОПП [122].

Данные о том, что повышение сывороточного уровня цистатина С диагностирует ОПП на 24–48 ч раньше, чем сывороточный креатинин, многочисленны. Однако следует иметь в виду, что сывороточный цистатин С не является специфическим маркером по отношению к типу ОПП, так как он является маркером нарушенной клубочковой фильтрации, но не тубулярной дисфункции [22, 234].

Может быть, одновременное измерение цистатина С в сыворотке (нарушение функции клубочков) и в моче (повреждение канальцев) будет более оптимальным для диагностики ОПП?

Кинетику уровня креатинина и цистатина С в плазме и в моче в течение 72 ч измеряли у 72 пациентов, подвергшихся экстренной кардиохирургии (у 34 из них впоследствии развилось ОПП). Оказалось, что плазменный уровень цистатина С и креатинина не может служить предиктором ОПП и только и-цистатин С может выполнять эту роль. Так, через 6 ч после операции у больных без последующего ОПП уровень и-цистатина С повышался в 8 раз, а у больных с будущим ОПП — более чем в 147 раз (!), в то время, как уровень сывороточного цистатина С у больных без ОПП составлял 1,47 мг/л против

1,76 мг/л у пациентов с развивающимся ОПП [100].

и-Цистатин С — также весьма эффективный показатель ОПП при ренальном синдроме, связанном с геморрагической лихорадкой, и по своим диагностическим характеристикам он превосходит сывороточный цистатин С [127].

В другом исследовании наблюдались 444 пациента, поступивших в отделение неотложной терапии (ОНТ), у которых измеряли и-цистатин С и креатинин плазмы. У 81 пациента (18%) был сепсис, 198 (45%) — ОПП, 64 пациента из них умерли в течение 30 дней. После учета всех поправок наивысшей диагностической значимостью, как оказалось, обладал и-цистатин С, его уровень был самым высоким при ОПП и при сепсисе и являлся предиктором смертности в течение 30 дней.

При сепсисе уровень и-цистатина С был 2,45 (0,26–10,7) мг/л, без такового — 0,08 (0,03–0,23) мг/л; пограничный уровень и-цистатина С для дискриминации пациентов с сепсисом и без такового составлял 0,24 мг/л.

При ОПП уровень и-цистатина С составлял — 0,45 (0,09–2,54) мг/л, а без ОПП — 0,07 (0,03–0,28) мг/л, оптимальный пограничный уровень — 0,12 мг/л.

При смертности в течение 30 дней уровень и-цистатина С составлял 0,32 (0,08–2,21) мг/л против 0,08 (0,04–0,68) мг/л у выживших; оптимальный пограничный уровень 0,09 мг/л.

При одновременном сепсисе и ОПП — 5,48 (0,85–13,05) мг/л против 0,06 (0,02–0,15) мг/л у лиц без сепсиса и без ОПП. Сывороточные цистатин С и креатинин подобными диагностическими характеристиками не обладали.

Авторы делают вывод, что “у пациентов, поступивших в ОНТ и-цистатин С независимо связан с ОПП, сепсисом и смертностью в течение 30 дней” [158].

Однако для экстренной диагностики пациентов, поступающих в ОНТ, многочисленные исследования рекомендуют определять уровень именно сывороточного цистатина С. Связано ли это с тем, что сывороточный цистатин С диагностирует ОПП, связанные с клубочковыми патологиями, а и-цистатин С с канальцевыми?

Цистатин С в отделении неотложной и интенсивной терапии. У 55 критических пациентов, которые не имели ХПН, но имели риск ренальной дисфункции, определяли сывороточный уровень цистатина С, креатинин, а также кли-

ренс креатинина. Уровень маркеров составлял: креатинина — $1,00 \pm 0,85$ ($0,40-5,61$) мг/дл; цистатина С — $1,19 \pm 0,79$ ($0,49-4,70$) мг/л, клиренс креатинина составлял $92,74 \pm 52,74$ мл/мин/1,73 м². Уровень цистатина С коррелировал с СКФ сильнее, чем уровень креатинина. Для развития ОПН диагностическая ценность у сывороточного цистатина С была значительно выше, чем у сывороточного креатинина, и AUC ROC составлял 0,927 и 0,694, соответственно. У половины пациентов была ОПН, но только у пяти из них (20%) был высокий креатинин, а высокий сывороточный цистатин С был у 76% пациентов [240].

При наблюдении 442 пациентов, поступивших ОНТ, было обнаружено, что у пациентов, у которых развивалась ОПП, уровень плазменного цистатина С возрастал на 12–24 ч раньше, чем плазменного креатинина. Авторы полагают, что *“в общей популяции пациентов ОНТ плазменный цистатин С более эффективный и ранний маркер снижения ренальной функции, чем креатинин плазмы”* [159].

В заключение этого раздела процитируем общие рекомендации по диагностике ренальных функций с помощью цистатина С: *“Измерение уровня цистатина С в сыворотке и в моче позволит врачу провести быстрый скрининг ренальных функций, так как измерение цистатина С в сыворотке с большой чувствительностью и специфичностью отражает СКФ, а измерение цистатина С в моче — это хорошее отражение тубулярных функций. Все это позволяет врачу назначать измерение цистатина С в моче в неотложных ситуациях, когда сбор суточной мочи невозможен из-за срочной необходимости получения результатов”* [25].

Однако, как уже говорилось, цистатин С — это не только точный маркер СКФ, но и предиктор сердечно-сосудистых осложнений, связанных с нарушением ренальной функции, а также и маркер тяжести сердечной недостаточности (СН) и острых коронарных синдромов (ОКС) [1].

ЦИСТАТИН С — МАРКЕР ТЯЖЕСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Весьма часто врач сталкивается с пациентами, у которых почечная недостаточность сопутствует сердечной. Вместе эти патологии ведут к неблагоприятным исходам быстрее, чем по отдельности. Одновременное наличие обеих недостаточностей — более плохой прогноз, чем наличие одной. Но что является причиной, а что следствием? Ренальная дисфункция приводит к

кардиальной или наоборот? И каков механизм взаимостимулирующего развития ренальной и кардиальной патологий?

Согласно современным клиническим рекомендациям, тяжесть протеинурии и степень СКФ являются независимым фактором риска ССЗ [196]. Чем больше ухудшение этих показателей, тем хуже прогноз: 1) при ОКС [220]; 2) после чрескожных кардиоинтервенционных процедур [11]; 3) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [180]; 4) при системной тромболитической терапии [58]. И хотя тяжесть ренальной дисфункции в большей степени предсказывает общую смертность, патология почек играет важную роль также и в повышении смертности от прогрессирующей СН [40]. Более того, при госпитализации по поводу СН ухудшение ренальных функций является более значимым фактором риска неблагоприятного прогноза, чем исходные показатели СН, измеренные при поступлении [49, 63, 107].

Каков же механизм взаимосвязи между ренальными и сердечно-сосудистыми патологиями? Почему даже небольшая дисфункция почек значительно утяжеляет течение кардиальной патологии, повышая частоту осложнений и риск смерти? И наоборот, почему снижение сократительной функции миокарда отражается на работе почек самым отрицательным образом?

Такое взаимное влияние патологии сердечно-сосудистой системы и ренальной дисфункции названо “кардиоренальным синдромом” (КРС).

Кардиоренальный синдром. Центральным патофизиологический процесс, характерный для КРС, — это параллельное и взаимосвязанное развитие и прогрессирование коронарного и некоронарного атеросклероза и гломерулосклероза, что приводит к одновременному повышению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений [2, 3, 96, 153, 188, 197].

Иначе говоря, КРС — патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к хронической или острой дисфункции другого. Вот, очень кратко, цепь событий, характерная для КРС:

- ренальная недостаточность, которая приводит: к гипертензии и дислипидемии;
- ренин-ангиотензиновая система, активированная при ренальной патологии,
- повышает образование активных форм кислорода,

Классификация кардиоренального синдрома [96]

Тип	Определение	Патофизиологическая характеристика	Нозологические формы и синдромы
I	Острый кардиоренальный синдром	Резкое ухудшение функции сердца, ведущее к повреждению почек	ОИМ, осложненный кардиогенным шоком, декомпенсация ХСН
II	Хронический кардиоренальный синдром	Хронические нарушения кровообращения, вызывающие прогрессирующую и потенциально перманентную ХПН	ХПН
III	Острый ренокардиальный синдром	Резкое ухудшение функции почек, вызывающее острое нарушение работы сердца (ОСН, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда)	Ишемия почек, острый гломерулонефрит
IV	Хронический ренокардиальный синдром	Хроническое заболевание почек, вносящее вклад в ухудшение функции сердца, гипертрофию миокарда и/или увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы	Хронический гломерулонефрит, врожденная патология почек
V	Вторичный кардиоренальный синдром	Системное заболевание, вызывающее дисфункцию как почек, так и сердца	Сепсис, аутоиммунная патология

- уровни циркулирующих медиаторов воспаления повышаются,
- это ведет к воспалительному процессу в эндотелии и к эндотелиальной дисфункции, а это, в свою очередь, ускоряет развитие почечной патологии, которая ускоряет прогрессирование атерогенеза,
- факторы, вызывающие кальцификацию артерий, активируются,
- факторы, ее снижающие, ингибируются, это ведет к “метастазирующей кальцификации” сосудистой системы, характерной для терминальных стадий почечной патологии,
- ускоряющийся атерогенез ведет к заболеванию коронарных и периферических артерий, к СН, инфаркту миокарда (ИМ) и инсульту [96, 188, 197].

Снижение скорости клубочковой фильтрации — маркер коронарно-ренального синдрома и его исходов.

Измерение СКФ позволяет оценить тяжесть коронарных событий. Действительно, даже небольшое ухудшение почечной функции на фоне острой коронарной патологии приводит к повышению летальности на 10–20% [88]. Так, повышение сывороточного креатинина на $\geq 0,5$ мг/дл в течение первых суток после поступления по поводу ОИМ увеличивает риск смерти в течение последующих 12 месяцев [248]. При наблюдении 11 774 больных с ИМ с подъемом ST-сегмента, с ИМ без зубца Q и с нестабильной стенокардией

было обнаружено, что снижение СКФ в диапазоне 30–60 мл/мин увеличивало риск смерти в 2,09 раза, а при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² вероятность неблагоприятного исхода возрастала почти в 4 раза [223]. В другом исследовании (13307 пациентов, ОКС без подъема ST-сегмента) показано, что снижение СКФ повышало смертность в течение последующих 30 дней на 19%, а в течение первых 6 месяцев — на 16% [50].

Какова количественная связь между снижением СКФ и долгосрочными исходами при ИМ с повышением ST-сегмента и с ИМ без такового? Наблюдали 19029 пациентов с ИМ с повышенным ST-сегментом (из них 30,5% имели сниженные показатели СКФ по креатинину) и 30462 пациентов с ИМ без повышенного ST-сегмента (из них 42,9% имели сниженную СКФ). Оказалось, что пациенты с более тяжелой ренальной дисфункцией имели более высокий уровень смертности вне зависимости от типа ИМ [51]. С другой стороны, было обнаружено, что через три недели после неосложненного ОИМ происходит снижение СКФ в 1,5 раза (показано с помощью экзогенного маркера) [42].

СКФ — предиктор осложнений после реваскуляризации миокарда. Снижение функции почек связано с неблагоприятными исходами и при реваскуляризации миокарда. Так, интраоперационная смертность при АКШ у больных со стойким ухудшением функции почек возрастает более чем в 7 раз [109]. Негативное влияние снижения

СКФ на смертность больных, перенесших АКШ, остается значимым и при длительном (более 15 лет) наблюдении [212].

СКФ — показатель эффективности антикоагулянтной терапии после ОКС. Действительно, ренальная дисфункция, как показано, повышает риск кровотечений [108,143], что очень важно учитывать при оценке баланса между безопасностью и эффективностью подбора и применения антитромботических агентов [50].

Итак, снижение ренальной функции связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений, а цистатин С на данный момент — один из самых точных маркеров патологии почек.

Цистатин С — маркер сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ренальной патологией.

Многочисленные исследования показали, что повышенный уровень цистатина С связан с повышением риска летальности и такими сердечно-сосудистыми событиями, как ИМ, ишемический инсульт, сердечная недостаточность, а также с заболеваниями периферических артерий и с метаболическим синдромом. При этом в большинстве исследований обнаружено, что цистатин С и в этих случаях как маркер по точности превосходит креатинин [35, 39, 59, 86–88, 97, 125, 128, 136, 149, 195, 201, 208, 257]. Повышение сердечно-сосудистого риска, связанного с повышением сывороточного цистатина С, особенно характерно для лиц пожилого возраста [205], у которых, как правило, происходит ежегодное снижение СКФ [118]. Причем такое снижение СКФ является независимым фактором риска повышенной смертности [183]. Поскольку связь сывороточных уровней цистатина С с долгосрочными исходами ССЗ более сильная, чем связь с таковыми исходами при снижении СКФ, было высказано предположение, что повышенный уровень цистатина может быть связан с повышенной кардиоваскулярной летальностью независимо от ухудшения ренальных функций [33, 214].

Уж не является ли повышенный цистатин С фактором сердечно-сосудистого риска сам по себе, а не просто метаболически нейтральным маркером СКФ?

При наблюдении общей популяции из 4 663 лиц в возрасте 65 лет и старше у 1004 лиц (22%) были диагностированы ХБП. После поправок на традиционные факторы сердечно-сосудистых рисков, инсульты, сердечную недостаточность, заболевания коронарных артерий обнаружилось, что лица, не имевшие ХБП, но с высоким уровнем

цистатина С, имели повышенный риск неблагоприятных исходов указанных сердечно-сосудистых событий и 50% вероятность летальности [206].

Вот результаты другого исследования, включавшего 3044 пациента в возрасте 70–79 лет. Срок наблюдения составлял 6 лет. По уровню сывороточного цистатина С (мг/л) когорту разделили на три группы: 1) с низким уровнем цистатина С (<0,84 мг/л); 2) с умеренным уровнем (0,84–1,18); 3) с высоким уровнем ($\geq 1,19$). За время наблюдения произошли 242 случая сердечно-сосудистой смерти (у 69 из умерших сердечно-сосудистых событий ранее не наблюдалось) и 294 случаев сердечно-сосудистых событий (135 случаев ИМ и 163 случаев инсультов). Относительный риск сердечно-сосудистой смерти составлял по сравнению с лицами с низким уровнем цистатина С: 1) у пациентов с умеренно повышенным уровнем — 1,70; 2) у пациентов с высоким уровнем — 2,24. Существенно, что при этом *достоверной связи между сниженными значениями СКФ и риском сердечно-сосудистых событий выявлено не было.* Наиболее тесная связь между повышенным уровнем цистатина С и риском сердечно-сосудистых событий была у лиц, ранее не имевших таковых событий в анамнезе [35].

Весьма впечатляют результаты наблюдения в течение 9,3 лет 3569 пожилых лиц, ранее не имевших ХБП. Оказалось, цистатин С — более сильный предиктор риска сердечно-сосудистых событий и смертности, чем повышенные показатели креатинина и пониженная СКФ. В верхней четверти цистатина С риск смертности от ССЗ был в 8 раз выше по сравнению с нижней, а риск смертности от всех причин — в 6 раз выше. Исходно у данной когорты средний уровень цистатина С составлял 1,0 мг/л, креатинина — 9,6 мкмоль/л, средний показатель СКФ — 83 мл/мин/1,73 м². Авторы полагают, что *“пациенты с СКФ выше, чем 60 мл/мин/1,73 м², но с уровнем цистатина С выше, чем 1,0 г/л представляют группу с преклиническими ХБП, аналогично пациентам с прегипертензией и преддиабетом”* [208].

В другом исследовании при наблюдении 990 амбулаторных пациентов с заболеваниями коронарных артерий выяснилось, что повышенный уровень цистатина С независимо от традиционных факторов риска предсказывает сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин. При этом 25% лиц, имевших уровень цистатина С в верхней четверти, не имели показателей СКФ

<60 мл/мин/1,73 м². И что особенно принципиально, “высокий уровень цистатина С имел сходные предиктивные значения по отношению к указанным исходам, как при низких значениях СКФ, так и при высоких, как при альбуминурии, так и без нее” [87].

В целом, повышенный уровень циркулирующего цистатина С связан с повышением риска ССЗ, гипертензии, дислипидемии и смертности. Многочисленные проспективные исследования показали, что лица с повышенным уровнем цистатина С имеют высокий риск развития ССЗ и ХБП при различных клинических сценариях. Особую ценность определение уровня цистатина С имеет для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий среди лиц с нормальными значениями СКФ и креатинина, и поэтому неправомерно включаемых в категорию с низким уровнем риска ССЗ и ХБП. “Повышенная концентрация цистатина С, таким образом, является индикатором преคลินิกеских заболеваний почек, связанных с риском ССЗ, и предиктором их неблагоприятных исходов” [221].

Цистатин С — фактор атерогенеза. Структурная целостность и нормальное функционирование стенок сосудов в большой степени зависят от таких белков внеклеточного матрикса, как эластин и коллаген. Так, патогенез коронарных сосудов и аневризмы абдоминальной аорты (ААА) в значительной степени являются результатом протеолиза этих белков, осуществляемого матриксными металлопротеиназами, сериновыми протеиназами и в особенности цистеиновыми протеиназами. В норме именно цистатин С, будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, предотвращает развитие атеросклеротических повреждений и ААА. Поэтому, как было показано, нарушение баланса между активностью указанных протеиназ и их ингибитором цистатином С ведет к атерогенезу [123, 126]. Действительно, в составе нормальных артерий цистатин С легко обнаруживается, но в атеросклеротических повреждениях и в ААА его уровень сильно понижен, а уровень таких протеиназ, как, в частности, катепсины К и S, сильно повышен. При этом при ААА сывороточный уровень цистатина С снижен [119, 203, 223].

Для выяснения роли цистатина С в образовании атеросклеротических бляшек были использованы трансгенные мыши, имевшие генетическую предрасположенность к атеросклерозу, но не имевшие гена, кодирующего цистатин С.

Было найдено, что дефицитность по цистатину С действительно приводила: 1) к повышению содержания коллагена в бляшках; 2) к накоплению гладкомышечных клеток; 3) к увеличению размера бляшек и 4) к повышению их инфильтрации макрофагами. Эти данные прямым образом свидетельствуют о том, что цистатин С участвует в обеспечении нормального функционирования сердечно-сосудистой системы [219].

Таким образом, согласно простой логике, повышенный уровень цистатина С должен оказывать *антиатерогенное* действие. Увы. Если цистатин С в сыворотке повышен, все происходит “с точностью до наоборот”: чем выше сывороточный цистатин С в сыворотке, тем ниже его концентрация в артериях, и тем выше неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Весьма показательны в этом отношении данные об участии катепсина S и цистатина С в развитии атеросклеротических бляшек. При наблюдении 98 пациентов как с нестабильной стенокардией (НС), так и со стабильной стенокардией (СС) было обнаружено, что плазменный уровень катепсина S и цистатина С у пациентов со стенокардией был выше, чем в контрольной группе и составлял при разных типах стенокардии: катепсин S при НС — 0,422±0,121 нмоль/л и при СС — 0,355±0,099 нмоль/л, цистатин С при НС — 0,95±0,23 мг/л и при СС — 0,84±0,22 мг/л. При этом концентрация катепсина S положительно коррелировали с индексом ремоделирования ($r=0,402$) и индексом эксцентриситета (eccentricity index, $r=0,441$), а уровень цистатина С в группе с НС положительно коррелировал с размером бляшек (plaque area, $r=0,467$) и с их количеством (plaque burden, $r=0,395$), в группе с СС такой закономерности не наблюдалось. Авторы приходят к выводу, что “уровень катепсина S и цистатина С в плазме пациентов с НС повышен. У пациентов со стенокардией повышенный уровень катепсина S может свидетельствовать о наличии уязвимых бляшек, а повышенный уровень цистатина С может свидетельствовать об атеросклеротических бляшках большего размера” [67]. По мнению некоторых авторов, “контринтуитивная связь” между повышенным уровнем цистатина С в крови и его низкой концентрацией в атеросклеротических повреждениях указывает на компенсаторный механизм, представляющий собой “безуспешную попытку” снижения проатерогенной активности цистеиновых протеиназ в стенках артерий за счет повышения циркулирующих уровня цистатина С

[9, 219]. Чем-то эта ситуация напоминает гиперинсулинемию при инсулинорезистентности.

Таким образом, высокий уровень цистатина С могут быть фактором сердечно-сосудистого риска, связанного с размерами атеросклеротических бляшек *независимо* от ренальной дисфункции.

Каково же раздельное влияние альбуминурии (и снижения СКФ) и повышенного цистатина С (при нормальной ренальной функции, установленной с помощью определения СКФ) на риск ССЗ и смертность?

В специальном исследовании 3 291 пожилой пациент наблюдался в течение 8,3 лет (медианное значение), при этом измерялись: 1) соотношение альбумин/креатинин (А/К) в моче; 2) цистатин С в сыворотке и 3) СКФ по креатинину (MDRD) [134]. На основе показателей микроальбуминурии (А/К > 30 мг/г) всех пациентов разделили на группы;

- с нормальными ренальными функциями: цистатин С < 1,0 мг/л, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²;
- с преклиническим заболеванием почек: цистатин С > 1,0 мг/л, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²;
- с хроническими заболеваниями почек: СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Оказалось, что: 1) 1050 пациентов (34,9%) имели нормальные ренальные функции, из них 12,2% имели микроальбуминурию (МАУ); 2) 1518 (46,1%) имели преклинические заболевания почек (17,9% с МАУ) и 3) 622 (18,9%) имели ХБП (47% с МАУ).

После необходимых поправок было установлено, что:

- наличие преклинических заболеваний почек или МАУ были связаны с увеличением риска смертности на 50%;
- при наличии преклинических заболеваний почек и МАУ одновременно риск смертности возрастал в 2,4 раза;
- при наличии ХБП и МАУ риск смертности возрастал в 4 раза.

Авторы делают важный вывод: *“Цистатин С и альбуминурия идентифицируют разные группы риска в популяции пожилых лиц и являются независимыми факторами риска ССЗ и смертности”* [184]. И, добавим, отражают нарушения разных факторов атерогенеза, один из которых связан с ренальной дисфункцией и развивается по пути КРС, а другой связан с участием цистатина С в ремоделировании коронарных сосудов.

Цистатин С и ишемия. При наблюдении 906 больных с установленными заболеваниями коро-

нарных артерий была найдена линейная связь между повышением цистатина С и тяжестью ишемии [135]. В другом исследовании при наблюдении 899 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий было подтверждено, что повышенный уровень цистатина С независимо от других факторов связан с тяжестью индуцируемой ишемии [36].

Цистатин С — ранний маркер сердечной недостаточности. Согласно современной точке зрения, СН — это, скорее, не первичный диагноз, а комплексный синдром, который рассматривается как конечная стадия развития всех сердечно-сосудистых расстройств. СН — первая причина смертности от ССЗ пациентов с ХБП и с терминальными стадиями болезней почек (ТСБП). Пациенты, страдающие от СН, ХБП и ТСБП, обычно имеют плохой прогноз и поэтому биомаркеры, которые бы количественно оценивали тяжесть и скорость прогрессирования СН, весьма полезны для назначения адекватной терапии и мониторинга ее эффективности [85]. Комплекс таких маркеров должен оценивать как тяжесть ренальной патологии, так и прогнозировать развитие СН. Может быть, эту задачу может выполнить один маркер, например, цистатин С?

Считается твердо установленным, что цистатин С — сильный и независимый предиктор кардиальной смертности у пациентов, госпитализированных с тяжелой СН и имеющих нормальные или мягко нарушенные ренальные функции. Полагается, что в этих случаях цистатин С может значительно улучшить стратификацию рисков при поступлении пациентов с ОСН [152]. Посмотрим, что говорят проспективные исследования.

Когорта из 4384 лиц в возрасте 65 лет и старше, ранее не имевших случаев СН, наблюдалась 8,3 года (медианное значение). Средний сывороточный уровень цистатина С и креатинина составлял: 1,10±0,33 мг/л и 1,01±0,39 мг/дл, соответственно. За время наблюдения у 763 лиц (17%) развилась СН. После необходимых поправок установлено, что относительный риск СН возрастает ступенчато согласно квинтилям цистатина С и составляет: в первой квинтили — 1,0, во второй — 1,30, в третьей — 1,44, в четвертой — 1,58 и в пятой — 2,16. Что касается аналогичных значений для креатинина, то они составляли в первой квинтили — 1,0, во второй — 0,77, в третьей — 0,85, в четвертой — 0,97 и в пя-

той — 1,14. Авторы делают вывод: “Концентрация цистатина С — независимый фактор риска СН у пожилых лиц, измерение которого обеспечивает лучшую оценку риска СН, чем измерение креатинина” [194].

При наблюдении 220 пациентов с СН показано, что относительный риск СН возрастает с тертилями цистатина С и составляет 1,15 во второй тертиль и 1,78 — в третьей. Однако поправки на систолическое давление и на случаи гипертензии в анамнезе указанную связь уменьшили. Более того, у гипертензивных пациентов с уровнем цистатина С во второй и в третьей тертиль риск СН возрастал в 4 раза. Авторы считают, что “повышенный уровень цистатина С связан с повышенным риском СН и эта связь может быть ограничена гипертензивными индивидами” [39].

Следующее наблюдение 4453 лиц, не имевших ранее СН, проводилось в течение 8 лет. Случаи СН классифицировались согласно фракции выброса (EF — ejection fraction) как диастолическая СН, или ДСН ($EF \geq 50\%$) или как систолическая СН, или ССН ($EF < 50\%$). В течение наблюдения у 167 лиц произошла ДСН, а у 206 — ССН. Оказалось, что квартили сывороточного цистатина С последовательно связаны с повышенным риском ССН: в первой квартили относительный риск — 1,0, во второй — 1,99, в третьей — 2,32 и в четвертой — 3,17. Риск ДСН был связан только с верхней квартилью, в первой квартили он составлял 1,0, во второй — 1,09, в третьей — 1,08 и в только в четвертой — 1,83. Авторы считают, что “уровень цистатина С линейно связан с риском систолической СН, а диастолическую СН предсказывает только самая высокая концентрация цистатина С” [141].

Цистатин С и острый коронарный синдром.

Ранняя стратификация коронарных рисков особенно важна в случаях острых коронарных синдромов без элевации ST-сегмента. Традиционно такие риски определяются на основании ЭКГ и таких маркеров, как кардиальные тропонины, NT-proBNP (терминальный фрагмент натрий-уретического пептида), С-реактивный белок (СРБ). Многократные исследования показали, что определение степени нарушения ренальных функций в таких случаях дает независимую от указанных параметров прогностическую информацию. Так, была показана достоверная связь между уровнем сывороточного цистатина С и первым ишемическим коронарным событием

[54]. Существенно, что связь между уровнем цистатина С и сердечно-сосудистым риском линейна. В частности, это было показано в исследовании 726 пациентов, поступивших с ОКС без подъема ST-сегмента, у которых измеряли уровень цистатина С. Было обнаружено, что у пациентов, у которых в течение 40 месяцев имели место ИМ и смерть, относительный риск указанных событий составлял во второй квартили цистатина С — 1,8, в третьей и четвертой — 3,2. Кумулятивная вероятность смерти в верхней квартили составляла 55,6% (цистатин С $< 1,25$ мг/л; СКФ по цистатину С < 58 мл/мин/ $1,73$ м²) против 6,8% в нижней квартили (цистатин С $< 0,83$ мг/л; СКФ > 98 мл/мин/ $1,73$ м²). Верхний референтный уровень цистатина С в возрасте ≤ 65 лет составлял 1,12 мг/л, при возрасте > 65 лет — 1,21 мг/л и делил пациентов с ОКС без элевации ST-сегмента на группу низкого и высокого риска смертности в течение 35 месяцев, составлявшей 10 и 44%, соответственно. А когда прогностические значения цистатина С были соотнесены с таковыми для креатинина плазмы и для клиренса креатинина, вычисляемого по формуле Кокрофта—Гаулта, то именно цистатин С оказался наилучшим маркером, отличающим пациентов с высокими шансами выживания от пациентов без таковых. При уровне цистатина С в четвертой квартили риск летальности был в 12 раз выше, чем при цистатине С в первой квартили, в то время как для верхних квартилей клиренса креатинина и уровня креатинина риск летальности был только в 6 и в 3 раза выше, чем в нижних квартилях. Авторы полагают, что “однократное измерение цистатина С существенно улучшает раннюю стратификацию рисков у пациентов с подозреваемым или подтвержденным ОКС без подъема ST-сегмента” [88].

Весьма показательны результаты наблюдения в течение 1 года 525 пациентов, поступивших с ОКС без элевации ST-сегмента, которые после измерения цистатина С в плазме были разделены согласно его квартилям (мг/л) на группы: Q1 $< 0,81$; Q2 = 0,81–0,92; Q3 = 0,93–1,10 и Q4 $\geq 1,11$. СКФ определялся по MDRD. Только 0,8% больных имели нарушенные ренальные функции (СКФ < 30 мл/мин/ $1,73$ м²). У 157 пациентов (30%) были зафиксированы неблагоприятные события (кардиальная смерть, нефатальные ИМ, нестабильная стенокардия). Пациенты групп Q3 и Q4 имели самую высокую вероятность указанных неблагоприятных исходов, по сравнению с боль-

ными групп Q1 и Q2. При этом традиционные маркеры почечной патологии (сывороточный креатинин и СКФ) предикторными характеристиками не обладали. Авторы сделали вывод: *“Повышенный уровень цистатина С — независимый предиктор кардиальных событий у пациентов с ОКС без подъема ST-сегмента”* [222].

Итак, многочисленные данные указывают на то, что:

1) *повышенный уровень цистатина С — эффективный маркер стратификации пациентов с ОКС без подъема ST-сегмента* и

2) *в этих случаях кардиальные последствия ОКС могут быть не связаны с нарушением ренальных функций.*

Цистатин С и гипертрофия левого желудочка.

Показано, что у детей с ХБП часто развиваются нарушения структуры и функций левого желудочка (ЛЖ) [90, 138]. Существенно, что у детей и у взрослых гипертрофия ЛЖ — это наиболее важный независимый маркер сердечно-сосудистого риска, связанного с ренальной патологией [133]. Так, при наблюдении 57 пациентов в возрасте от 6 лет до 21 года, страдавших ХБП второй — четвертой стадии тяжести, было выяснено, что, в отличие от уровней креатинина и показателей СКФ, с диастолической дисфункцией был связан только повышенный уровень цистатина С [137]. В другом исследовании взрослые пациенты, у которых уровень цистатина С находился в диапазоне от 0,56 до 6,55 мг/л, также подвергся функциональной диагностике с помощью ЯМР. После всех необходимых поправок и учета СКФ (по креатинину) оказалось, что уровень цистатина С был независимо от других параметров связан с массой ЛЖ и с концентрической гипертрофией миокарда и с толщиной стенки. По мнению авторов, это указывает на то, что *“цистатин С может применяться для выявления лиц с преклиническими структурными нарушениями сердца”* [169].

Цистатин С и ИМ. Напомним, что цистатин С — наиболее мощный циркулирующий в плазме ингибитор протеиназ. В сравнительно раннем исследовании было обнаружено что у пациентов, поступивших с ИМ, плазменный уровень цистатина С был ниже таковых у больных с НС и, что было более неожиданным, даже *ниже, чем у лиц контрольной группы.* Через неделю после ИМ уровень цистатина С приходил в норму [163]. В более позднем исследовании наблюдались 72 пациента, подвергшихся через 24 ч после начала болевого синдрома чрезкожному коронарному вмешатель-

ству по поводу ИМ с повышением ST-сегмента. Согласно уровню цистатина С всех больных классифицировали на две группы: 1) с высоким цистатином С ($\geq 0,96$ мг/л), 33 пациента и 2) с низким цистатином С ($< 0,96$ мг/л), 38 больных. Пациенты из группы с высоким цистатином С имели более высокую внутрибольничную смертность — 15,2% против 2,6% в группе с низким цистатином С. При наблюдении в течение $5,6 \pm 2,8$ месяцев разницы между указанными группами больных в отношении смертности, повторных ИМ, инсультов и реваскуляризации отмечено не было. Однако у пациентов с высоким при поступлении уровнем цистатина С были частые случаи регоспитализации по поводу застойной СН (15,2% против 0%). Авторы полагают, что *“цистатин С может быть связан с повышенным количеством случаев регоспитализации по поводу застойной СН, развившейся после чрезкожной коронарной интервенции, проведенной у пациентов с ИМ с повышением ST-сегмента”* [84].

Цистатин С и инсульт. Связаны ли с цистатином С риск ишемического инсульта и тяжесть его последствий? При наблюдении в течение 3 лет 1004 пациентов с асимптомным атеросклерозом каротиды, у 311 больных было зафиксировано 346 сердечно-сосудистых событий, риск которых был связан с повышением цистатина С. Для уровня креатинина и показателей СКФ такой закономерности не обнаружено [81]. Отметим, что ранее при наблюдении в течение 1 года 821 пациента, перенесшего острый инсульт (ишемический или геморрагический), было показано, что снижение СКФ — сильный и независимый предиктор неблагоприятных исходов инсультов [253].

Цистатин С в многомаркерных кардиопанелях.

Насколько оправдано применение многомаркерных панелей для стратификации сердечно-сосудистых рисков? Не будут ли несколько маркеров в сумме отражать то же самое, что каждый по отдельности? А если будут говорить больше, то насколько? И каков будет голос цистатина С в таких случаях? Будет ли он только *“подпевать или вести собственную партию”*?

Применение многомаркерных панелей основано на том, что разные маркеры отражают тяжесть разных патологических процессов, которые во взаимодействии обуславливают единую патологию. Например, уровень ЛПНП и ЛПВП отражает нарушения прямого и обратного транспорта холестерина, hsCRP — дисфункцию эндо-

теля, а все эти показатели вместе — тяжесть атеросклероза, уровень кардиальных тропонинов отражает тяжесть некроза миокарда, уровень NT-proBNP — дисфункцию ЛЖ и оба показателя в комплексе — тяжесть ОКС. Что нового может добавить к этому цистатин С? Прежде всего, свидетельство о масштабах атеросклеротических повреждений, о размерах бляшек и об их вкладе в тяжесть коронарного события.

Цистатин С и NT-proBNP. Какова прогностическая ценность сочетанного определения цистатина С и NT-proBNP при ОЧН?

В многоцентровом исследовании у 480 пациентов с ОЧН измеряли уровень цистатина С и NT-proBNP. Наблюдение проводилось 12 месяцев. За это время смертность от всех причин составила 25,4%. При уровне цистатина С выше медианного (1,3 мг/л) отмечался наиболее высокий относительный риск смертности — 3,2. При этом смертность возрастала в каждой тертили цистатина С и в каждой тертили NT-proBNP. Сочетанное определение уровня обоих маркеров в каждой тертили еще больше улучшало стратификацию рисков. Более того, у пациентов с нормальным креатинином повышенный цистатин С был связан с повышенным риском смертности в течение года. Если креатинин и цистатин С были нормальными, смертность составляла 12,6%, если был повышен только цистатин С — 40,4% [111].

У 880 клинически стабильных пациентов с ССЗ измеряли уровень цистатина С, креатинина и NT-proBNP в сыворотке. Как оказалось, с уровнем NT-proBNP более сильно коррелировал уровень цистатина С ($r=0,60$), но не креатинина ($r=0,46$). Определение клиренса креатинина в образцах мочи 160 пациентов показало, что значения СКФ по цистатину С совпадали со значениями, полученными по клиренсу креатинина, и были независимы от уровня NT-proBNP. Более того, оказалось, что определение СКФ на основе клиренса креатинина дает ложно заниженные значения СКФ как при низких (от 12 до 238 пг/мл), так и при средних (от 241 до 990 пг/мл) уровнях NT-proBNP. Авторы приходят к выводу, что “у пациентов без тяжелой СН, установленной согласно низкому сывороточному уровню NT-proBNP, определение СКФ по формулам, основанным на креатинине, занижает ренальные функции”. Авторы полагают, что “прогностическое значение уровня цистатина С для кардиальных пациентов может быть как результатом его

сильной корреляции с уровнем NT-proBNP, так и его высокой способности предсказывать ренальные функции у пациентов как с СН, так и без нее” [121]. Отметим, однако, что в данной работе измерение СКФ по экзогенным маркерам не проводилось.

В другом исследовании при наблюдении 451 лица старше 75 лет с когнитивными нарушениями и деменцией оказалось, что повышенные уровни гомоцистеина, цистатина С и NT-proBNP были связаны с наличием СН, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и с их тяжестью [161].

У 464 пациентов (средний возраст 74 года), поступивших с симптомами СН, проводились эхокардиография и сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP. Срок наблюдения составлял 10 лет. Как оказалось, пациенты с цистатином С в верхней квантили имели отношение рисков кардиоваскулярной смертности, равное 3,92 (1,23–4,90). Если при этом и NT-proBNP тоже был в верхней квантили, то риск составлял: в течение первых пяти лет — 17,04 (1,80–163,39), а в течение 10 лет — 13,61 (2,56–72,24)! Как полагают авторы: “сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP — это мощная комбинация биомаркеров для предсказания кардиоваскулярной смертности у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью” [5].

Цистатин С и тропонин Т. Улучшит ли цистатин С стратификацию рисков у пациентов с ОКС без подъема ST, но с повышенным тропонином Т? В течение 4 лет у 1128 таких пациентов фиксировались летальные случаи, в течение 3 лет — ИМ. Согласно тертилям цистатина С смертность составляла: в первой тертили — 3,4%, во второй — 6,2%, в третьей — 13,5%; риск ИМ составлял: 5,5%, 7,5%, и 9,8%, относительный риск смертности в верхней тертили цистатина С составлял 2,04, а ИМ — 1,95. Авторы считают, что “у пациентов с ОКС без подъема ST-сегмента и повышенным тропонином Т мягкая и умеренная ренальная дисфункция связана с риском смертности и ИМ. Измерение цистатина С у таких пациентов может улучшить стратификацию рисков” [251].

Цистатин С, NT-proBNP и тропонины. У 452 пациентов, поступивших с сердечным приступом и с ЭКГ, не подтверждающей ОИМ, измерялись цистатин С, NT-proBNP, клиренс креатинина и также проводились серийные измерения тропонина I (сTnI). Как оказалось, цистатин С и

NT-proBNP, измеренные через 2 ч после поступления, и сTnI, измеренный через 24 ч у пациентов с сердечной болью, были сильными предикторами ОИМ и смертности. При этом пограничный уровень составлял: 1) цистатина С $\geq 1,28$ мг/л (через 2 ч), 2) NT-proBNP ≥ 550 нг/л и 3) сTnI $\geq 0,1$ мкг/л (через 24 ч) [43].

Поскольку дисфункция ЛЖ — основная причина неблагоприятных исходов при ИМ с повышением ST-сегмента, в специальном исследовании выясняли, какие именно биомаркеры наиболее тесно связаны с тяжестью дисфункции ЛЖ. У 150 поступивших больных измеряли уровень цистатина С, NT-proBNP, СРБ и сTnI. Тяжесть дисфункции ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии. Срок наблюдения пациентов составлял 6 месяцев. Наибольшими предиктивными значениями по отношению к развитию дисфункции ЛЖ и к неблагоприятным исходам (смертность, регоспитализация по поводу СН, рецидив ишемических событий) обладали по мере убывания: СРБ, NT-proBNP и затем цистатин С [37].

При наблюдении в течение 261 дня (161–449 дней) 138 пациентов (в возрасте 67–80 лет), госпитализированных с СН, у которых при поступлении измерялись креатинин, СКФ, цистатин С, тропонин Т и NT-proBNP, у 60 лиц (43,5%) зафиксированы неблагоприятные исходы (смерть и/или повторное поступление с ОШН). Цистатин С в верхней квантили ($>1,50$ мг/л) являлся, в отличие от креатинина и СКФ, независимым предиктором неблагоприятных исходов с показателем относительного риска, составлявшим 3,08. Применение многомаркерной панели, включающей цистатин С, NT-proBNP и тропонин Т, показало, что пациенты с двумя и тремя одновременно повышенными маркерами имели более высокий риск [131].

Цистатин С, NT-proBNP, тропонин I и hsCRP.

В каких комбинациях эти маркеры будут наиболее эффективно диагностировать: 1) поражение клеток миокарда, 2) дисфункцию ЛЖ, 3) воспалительный процесс в эндотелии и 4) ренальную дисфункцию?

Для ответа на эти вопросы в течение 10 лет наблюдали 1135 пациентов (средний возраст 71 год), 315 из которых за это время умерли от коронарных и сосудистых событий. Как оказалось, каждый из указанных маркеров был достоверным предиктором неблагоприятного исхода. Вот каким был пограничный уровень этих маркеров и

связанный с ним относительный риск: 1) тропонин I $>0,035$ мкг/л, относительный риск — 4,8; 2) NT-proBNP >309 нг/л — 4,10; 3) цистатин С $>1,50$ мг/л — 2,04 и 4) hsCRP $\geq 4,6$ мг/л — 2,19. А если одновременно повышены любые два из четырех маркеров? В таких случаях риск сердечно-сосудистой смертности возрастал в 3 раза, по сравнению с таковым для одного маркера. Если были повышены три — более чем в семь раз, а если сразу четыре — более чем в 16 раз! [257].

При проспективном наблюдении (в течение 151 дня) 203 пациентов, поступивших с ОКС, наряду с уровнем цистатина С измеряли уровень сTnI, hsCRP, показатели СКФ (по формуле MDRD). Согласно уровню цистатина С всех пациентов разделили на группы (выше или ниже 0,95 мг/л цистатина С). Оказалось, что 90 больных (44,3%) имели цистатин С $\leq 0,95$ мг/л и 113 (55,7%) $>0,95$ мг/л. В группе с высоким цистатином С встречались более частые неблагоприятные исходы: 1) СН — 51,3% против 13,3% в группе с низким цистатином С и 2) внутрибольничная смертность — 22,0% против 5,6%. После поправок на возраст, фракцию выброса, уровень тропонина I и hsCRP цистатин С был наиболее сильным и независимым предиктором кардиоваскулярных событий. При этом у пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² и с уровнем цистатина С $>0,95$ мг/л риск сердечно-сосудистых осложнений был выше, чем у пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² и цистатином С $<0,95$ мг/л. Авторы считают, что *“определение цистатина С у пациентов с ОКС может быть клинически полезным для стратификации риска при госпитализации, особенно у пациентов с нормальной СКФ”* [54].

Показательны результаты сравнения диагностической эффективности цистатина С, креатинина, hsCRP, NT-proBNP при наблюдении в течение 12 месяцев 160 пациентов, поступивших с ОКС (возраст 60 ± 10 лет). За время наблюдения у 42 больных (26%) имели место неблагоприятные исходы (кардиальная смерть, нефатальные ИМ, сердечные приступы). Цистатин С оказался наиболее сильным предиктором указанных событий [93].

В другом исследовании наблюдали 126 пациентов с заболеваниями коронарных артерий (ЗКА), у 34 из них была диагностирована стабильная стенокардия, у 56 — нестабильная стенокардия, у 36 пациентов был ОИМ, контрольная группа составляла 34 здоровых индивида.

В плазме измерялись цистатин С, hsCRP, общий холестерин (ОХ), ЛПНП, ЛПВП, триглицериды и мочева кислота, наблюдение велось 6 месяцев. Уровень цистатина С при нестабильной стенокардии был выше, чем при стабильной и составлял: $2013,83 \pm 633,85$ нг/мл против $1348,41 \pm 369,62$ нг/мл, соответственно, против $1509,99 \pm 408,65$ нг/мл в контроле. При ОИМ уровень цистатина С составлял $2873,55 \pm 1149,48$ нг/мл против $1509,99 \pm 408,65$ нг/мл в контроле. Высокий уровень CRP был у больных с нестабильной стенокардией ($1,58 \pm 2,81$ мг/л) и у пациентов с ОИМ ($20,68 \pm 18,98$ мг/л). Статистическая обработка с необходимыми поправками показала, что *уровень цистатина С положительно коррелирует с возрастом, hsCRP, количеством лейкоцитов, креатинином и мочевой кислотой и отрицательно — с ЛПВП*. За 6 месяцев у 26 пациентов произошли неблагоприятные сердечно-сосудистые события, при этом у 22 из них при поступлении был самый высокий уровень цистатина С — $2356,73 \pm 897,64$ нг/мл против $1469,51 \pm 574,835$ нг/мл в контроле [56].

Итак, цистатин С — это не только высокочувствительный и точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, способный диагностировать ранние стадии ренальной дисфункции, но и высокоэффективный прогностический маркер сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее клинически значимый для стратификации коронарных рисков при сочетанном применении с NT-proBNP, тропонинами и hsCRP.

Есть еще одна область применения цистатина С, важная для кардиологов и для кардиохирургов.

Цистатин С — маркер для выявления ренальной дисфункции после кардиохирургии. Вряд ли можно переоценить важность оценки ренальных функций у пациентов, подвергающихся АКШ. Традиционно такая оценка проводится с помощью креатинина, и, как правило, ее результаты сильно запаздывают. Насколько цистатин С может быть пригоден для ранней оценки изменения СКФ после АКШ? Показатели СКФ, определенные у 61 пациента, подвергшихся АКШ, с помощью сывороточных цистатина С и креатинина, сравнивали с таковыми, полученными с помощью “золотого стандарта”, и с клиренсом креатинина (за 24 ч). Как оказалось, с реальными значениями СКФ наиболее сильно коррелировали значения СКФ, определенные с помощью цистатина С. Более того, значения СКФ

(по цистатину С) значительно превосходили по точности значения СКФ по креатинину, особенно в диапазоне СКФ < 80 мл/мин/1,73 м². При расчетных значениях СКФ < 80 мл/мин/1,73 м² цистатин С имел чувствительность 89% и специфичность 96%, а для СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — чувствительность 86% и специфичность 96%. Авторы полагают, что *“цистатин С — лучший маркер для выявления малых изменений СКФ у пациентов, подвергшихся АКШ. Это может обеспечить лучшее выявление пациентов с нарушением ренальных функций”* [243].

При наблюдении 50 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с АИК, уровни цистатина С и креатинина измерялись до и после операции. СКФ определяли по креатинину и цистатину С. Установлено, что наиболее чувствительными ранними показателями ренальной дисфункции после АИК были сывороточный цистатин С и СКФ, определенная с его помощью [44].

У 150 лиц, перенесших операции с АИК, уровень цистатина С определяли до операции и через 2, 24 и 48 ч после операции. ОПН диагностировалась как повышение сывороточного креатинина $\geq 50\%$ или $\geq 0,3$ мг/дл через 3 дня после операции. ОПН была диагностирована у 47 пациентов (31,3%), именно у этих пациентов в каждом измерении уровень цистатина С был повышен (по сравнению с пациентами без ОПН). Авторы полагают, что *“повышение цистатина С, измеряемое после операции с применением АИК, коррелирует с развитием ОПН”* [242].

При наблюдении 374 детей, перенесших операции с АИК, уровень цистатина С измеряли через 2, 12 и 24 ч после операции. ОПН развивалась у 119 педиатрических пациентов (32%). Как оказалось, максимальная чувствительность цистатина С для диагностики ОПН наблюдалась через 12 ч после операции, пограничный уровень был 1,16 мг/л. При этом уровень цистатина С в этой точке сильно коррелировал с тяжестью и длительностью ОПН и со сроками госпитализации. Авторы считают, что *“сывороточный цистатин С — это ранний предиктивный биомаркер ОПН и ее клинических исходов у педиатрических пациентов, перенесших АИК”* [102].

ЦИСТАТИН С: РАННИЙ МАРКЕР ПРЕЭКЛАМПСИИ

Цистатин С не проходит через плацентарный барьер. У 50 здоровых беременных женщин и

у их новорожденных детей (в течение первых пяти дней жизни) определяли в сыворотке цистатин С, креатинин и мочевины. Обнаружено, что у беременных женщин уровень цистатина С составлял $1,52 \pm 0,39$ мг/л ($0,69 - 2,30$ мг/л), креатинина — $58,9 \pm 11,5$ ммоль/л, мочевины — $3,117 \pm 0,729$ ммоль/л. У новорожденных при рождении уровень цистатина С составлял $2,29 \pm 0,52$ мг/л ($1,17 - 4,84$ мг/л), через 5 дней уровень цистатина С понизился. Креатинин у детей при рождении составлял $80,08 \pm 14,26$ ммоль/л. Была обнаружена разница между материнским и неонатальным цистатином С и креатинином, но корреляции между материнскими и неонатальными уровнями цистатина С установлено не было ($r = 0,05$). При этом корреляция между материнским и неонатальным креатинином составляла $r = 0,45$. Авторы сделали вывод: “предварительные результаты показывают, что цистатин С не проходит через плацентарный барьер. Поэтому уровень неонатального цистатина С действительно отражает его концентрацию у новорожденных” [176]. Впоследствии такой вывод был подтвержден при наблюдении 27 здоровых женщин с неосложненной, беременностью, но подвергшихся кесареву сечению в нормальный гестационный срок [106].

Цистатин С при нормальной беременности. Является ли цистатин С надежным маркером СКФ при беременности? Наблюдали 48 здоровых женщин с первой беременностью и 12 здоровых небеременных женщин (контроль). Определяли уровень цистатина С и креатинина, СКФ измерялась с помощью “золотого стандарта”. Как оказалось, уровень цистатина С и креатинина был связан с показателями СКФ, как у беременных, так и у небеременных женщин. Однако корреляция между цистатином С и реальными значениями СКФ у беременных и небеременных женщин была разной. Авторы полагают, что “существуют физиологические различия между фильтрацией у беременных и небеременных женщин” и считают, что “сывороточный цистатин С надежно отражает СКФ у беременных, небеременных, здоровых и гипертензивных женщин [215].

Каковы же референтные значения цистатина С при беременности? При наблюдении 197 здоровых беременных было обнаружено, что: 1) в первом триместре средние сывороточного значения цистатина С составляют $0,82 \pm 0,184$ мг/л; 2) уровень цистатина С снижается во втором триместре и составляют $0,651 \pm 0,14$ мг/л; 3) в

третьем триместре он повышается до $0,82 \pm 0,191$ мг/л.

После родов уровень цистатина С составляет $0,94 \pm 0,12$ мг/л. Между уровнем цистатина С и креатинина наблюдается сильная корреляция. Между СКФ (“золотой стандарт”) и уровнем цистатина С обнаружена линейная зависимость. В первом триместре СКФ (по “золотому стандарту”) составляла $128,06 \pm 29,7$ мл/мин, во втором триместре — $155,2 \pm 29,59$ мл/мин. Интересно, что цистатин С имел сильную отрицательную корреляцию со сроками беременности ($r = -0,663$). Авторы делают вывод, что “при беременности средний сывороточный уровень цистатина С не зависит от возраста, роста, веса и уровня глюкозы в крови. Цистатин С можно использовать для ранней диагностики ренальных нарушений при беременности. Цистатин С — это надежный, полезный и многообещающий маркер СКФ у беременных женщин” [8].

Действительно ли в течение беременности СКФ меняется? При наблюдении 398 здоровых беременных женщин (контрольная группа 58 здоровых небеременных) в сыворотке измерялись цистатин С, креатинин, мочевиная кислота, β -2-микроглобулин. Измерения проводились в первом, втором, в начале и в конце третьего триместра. По сравнению с контролем уровень креатинина был понижен во всех измерявшихся точках. Уровень мочевиной кислоты был снижен в первом и втором триместре, но повысился к концу третьего триместра. Такая же закономерность была обнаружена для цистатина С и β -2-микроглобулина. В целом, результаты свидетельствуют о повышении СКФ во время беременности, особенно в первом и втором триместре, и о снижении СКФ в конце третьего триместра [103].

В другом исследовании СКФ определяли по креатинину (MDRD) и по цистатину С у 52 здоровых беременных женщин, начиная с 10-й недели беременности и до родов [234]. Образцы сыворотки были сгруппированы согласно срокам беременности: 7–16, 18–24, 24–28, 28–31, 34–38 недели, 0–14 дней до и после родов и через 6 недель после родов. СКФ определялась по креатинину (формула MDRD) и по цистатину С (по формуле Ларсона). Найдено, что медианные значения СКФ по креатинину были ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) >120 в течение всех триместров. Наименьшее значение СКФ было после родов — $87 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$. Нижний предел референтного интервала СКФ во время беременности был в нормальном диа-

Динамика скорости клубочковой фильтрации при беременности [110]

Неделя	Скорость клубочковой фильтрации			
	(креатинин)		(цистатин С)	
	2,5 перцентиль	97,5 перцентиль	2,5 перцентиль	97,5 перцентиль
7–16	94 (90–98)	175 (166–185)	158 (153–164)	286 (265–308)
18–24	102 (100–105)	195 (178–212)	132 (125–139)	248 (241–255)
24–28	95 (89–102)	213 (185–241)	119 (114–123)	238 (215–260)
28–31	105 (101–109)	209 (185–234)	107 (102–111)	220 (212–227)
31–34	102 (99–105)	190 (176–204)	83 (78–87)	216 (190–241)
34–38	100 (92–107)	197 (181–213)	55 (50–59)	176 (156–197)
Перед родами	81 (70–91)	218 (175–261)	38 (27–49)	156 (122–189)
После родов	66 (60–72)	131 (118–143)	80 (71–89)	194 (169–219)

пазоне, характерном для небеременных женщин. Медианные значения для СКФ по цистатину С в первые два триместра также составляли >120 мл/мин/ $1,73$ м², однако конкретные значения СКФ по цистатину С были выше таковых для СКФ по креатинину. В последнем триместре наблюдалось очевидное снижение СКФ по цистатину С, но не по креатинину. А значения СКФ по цистатину С после родов были выше таковых, определенных по креатинину (табл. 2).

Более того, достоверной корреляции между СКФ по цистатину С и креатинину не обнаружено ни в одном периоде беременности. Авторы заключают, что *“измерение СКФ у здоровых беременных женщин по цистатину С и креатинину дает разные результаты и разница зависит от срока беременности. Поэтому при определении СКФ у беременных с помощью указанных маркеров следует учитывать, что разные маркеры имеют разный референтный уровень, которые, в случае цистатина С, сильно зависят от срока беременности”* [110]. Отметим, что измерение СКФ с помощью “золотого” стандарта в данной работе не проводилось.

Цистатин С — предиктор преэклампсии. Преэклампсия — это системное осложнение, характеризующее гипертензией и протеинурией, происходящее во второй половине беременности и связанное со значительной фетальной заболеваемостью и летальностью. Ренальная дисфункция и ишемия плаценты — существенные компоненты преэклампсии. Преэклампсия опасна переходом в эклампсию, которая проявляется судорогами и комой и может приводить к задержке развития плода и преждевременным родам.

Уровень цистатина С, креатинина и мочевой кислоты определялся у 45 пациенток с преэклампсией (диастолическое давление >90 , экскреция альбумина в мочу >300 мг/л, контрольная группа — 100 здоровых беременных женщин). У пациенток все три маркера были существенно повышены и составляли: цистатин С — $1,55 \pm 0,29$ против $1,05 \pm 0,19$ мг/л в контроле, креатинин — 70 ± 23 против $56 \pm 9,7$ мкмоль/л в контроле и мочевая кислота — 413 ± 128 против 305 ± 61 мкмоль/л в контроле. Анализ AUC ROC показал, что для диагностики преэклампсии сывороточный уровень цистатина С имел самую большую точность [216].

В другом исследовании наблюдали 36 беременных женщин (третий триместр) с гипертензией, у которых проводили ренальную биопсию, определяли тяжесть эндотелиоза и средние показатели гломерулярного объема. Обнаружена линейная корреляция между тяжестью эндотелиоза и цистатином С и между цистатином С и гломерулярным объемом ($r=0,60$). Уровень креатинина и мочевой кислоты также повышался с тяжестью эндотелиоза, но не выше референтных значений. Авторы считают, что *“цистатин С можно использовать не только как маркер ренальной дисфункции, но и как маркер тяжести гломерулярного эндотелиоза и повышения гломерулярного объема при беременности”* [217].

А вот результаты наблюдения 198 беременных с гипертензией, проведенного в клинике короля Эдуарда VIII в Дурбане, Южная Африка. В качестве стандарта использовали клиренс креатинина (24 ч). 72 из 198 пациенток имели преэклампсию. Как оказалось, уровень цистатина С отрица-

тельно коррелировал с клиренсом креатинина ($r=-0,486$). По мнению авторов, “*сывороточный цистатин С отражает СКФ у гипертензивных беременных, что позволяет избежать неточностей, связанных со сбором суточной мочи*” [140].

В следующем обследовании участвовали 57 беременных с преэклампсией и 218 женщин с нормальной беременностью в третьем триместре. Как оказалось, плазменный уровень цистатина С и β -2-микроглобулина у пациенток с преэклампсией был значительно повышен. Верхний предел референтного уровня (97,5 перцентиль) составлял 2,57 мг/л для β -2-микроглобулина и 1,37 мг/л для цистатина С. Авторы полагают, что “ *β -2-микроглобулин и цистатин С могут использоваться как маркеры ренальных нарушений при преэклампсии*” [104].

Насколько реально оценить риск преэклампсии в количественных терминах? Наблюдали 100 случаев преэклампсии и 100 случаев нормальной беременности. Исходно все наблюдавшиеся женщины не имели гипертензии, СД и ренальной патологии и были беременны одним ребенком. Плазменный цистатин С определяли при родах. Найдено, что при преэклампсии средний уровень цистатина С составлял $1,38 \pm 0,04$ против $1,22 \pm 0,03$ мг/л при нормальной беременности. После всех поправок установлено, что “*риск преэклампсии при цистатине С в четвертой четверти повышен в 12 раз по сравнению с нижней четвертью*” [52].

Можно ли оценить риск преэклампсии на ранних сроках беременности? Вот что показало измерение цистатина С в первом триместре у 120 беременных, 30 из которых впоследствии имели преэклампсию. У женщин с последующим развитием преэклампсии медианный уровень цистатина С был повышен и составлял 0,65 мг/л против 0,57 мг/л. Из 30 женщин с последующей преэклампсией 14 (47%) имели уровень цистатина С выше 80 центили (0,76 мг/л). Авторы считают, что “*на ранних сроках беременности сывороточная концентрация цистатина С может иметь значение для выявления женщин с высоким риском развития преэклампсии*” [226].

Весьма показательны результаты наблюдения 45 беременных женщин с последующей преэклампсией, у которых на 14,7 неделе беременности (медианное значение) измерялись: цистатин С, β -2-микроглобулин, сывороточный амилоидный белок А, СРБ и неоптерин. Те же маркеры измерялись на 16,3 неделе (медианное

значение) у 125 женщин с нормальной беременностью. Оказалось, что у женщин с последующей преэклампсией были повышены цистатин С, β -2-микроглобулин, СРБ и неоптерин. Наилучшие предиктивные характеристики имела комбинация: цистатин С и СРБ (AUC ROC=0,825 против AUC ROC=0,725 только для цистатина С) [227]. В другом небольшом исследовании наблюдали 15 беременных, у 6 из них в третьем триместре развилась преэклампсия, а 9 оставались нормотензивными. У женщин с последующей преэклампсией во втором триместре средний уровень цистатина С составлял 0,76 (0,50–1,26) против 0,53 (0,41–0,55) мг/л в контроле. В уровне креатинина значимой разницы выявлено не было — 76,1 против 65,5 мкмоль/л [192].

Итак, сывороточный уровень цистатина С повышается на поздних стадиях беременности и на ранних сроках при преэклампсии. Является ли такое повышение цистатина С при преэклампсии результатом только ренальной дисфункции? Или этому могут быть и какие-то другие причины?

С помощью ПЦР, гибридизации *in situ*, иммуноблоттинга и иммуногистохимии синтез мРНК и белка цистатина С определяли в плаценте у 13 женщин с нормальной беременностью и у 22 с преэклампсией. Синтез мРНК цистатина С при преэклампсии был повышен и особенно высоким он был в ее тяжелых случаях. Та же картина была получена и для синтеза белка цистатина С, кроме того, цистатин С был обнаружен и в амниотической жидкости. Авторы полагают, что “*синтез и секреция цистатина С в плаценте могут давать вклад в повышение его плазменного уровня при преэклампсии*” [105].

Преэклампсия и сердечно-сосудистые осложнения при беременности. Дисфункция миокарда, в частности, левого желудочка — одна из серьезных сердечно-сосудистых патологий, связанных с осложненной беременностью. Наблюдали 40 беременных с преэклампсией и 40 — с нормальной беременностью с гестационным сроком $35,2 \pm 4,0$ недель и $36,8 \pm 1,3$ недель в контроле. У 22 женщин была диагностирована тяжелая преэклампсия, у 88 — умеренная. При преэклампсии диастолическое давление составляло 103 ± 15 против 70 ± 8 (в контроле), а систолическое — 156 ± 20 против 111 ± 11 . В контрольной группе протеинурия не обнаруживалась, но была высокой в группе с преэклампсией. Уровень сывороточного цистатина С составлял $1,44 \pm 0,35$ нг/мл при умеренной преэклампсии и $1,80 \pm 0,50$ при

тяжелой. При этом цистатин С был повышен в 52% случаев преэклампсии, а креатинин — в 18%. Что касается сердечного тропонина I, то и он был положительно связан с тяжестью преэклампсии и составлял 0,61 против 0,78 мг/л при тяжелой преэклампсии. Авторы делают вывод, что *“сывороточные тропонин I и цистатин С — чувствительные и специфические маркеры для мониторинга состояния кардиальных миоцитов и ренальных функций при преэклампсии”* [254].

У 35 беременных с преэклампсией (контрольная группа — 30 женщин с нормальной беременностью) в течение гестационного периода и через 3,6 месяца после родов с помощью функциональной диагностики оценивались кардиальные функции и измерялся уровень NT-proBNP и цистатина С. Как оказалось, у женщин с ранним развитием преэклампсии (до 34 недели) уровень NT-proBNP был выше, чем у женщин, у которых преэклампсия развилась после 34 недели либо после родов. Такая же закономерность наблюдалась и для уровня цистатина С. Авторы приходят к выводу, что *“при беременности, осложненной преэклампсией, особенно на ранних сроках, нарушена диастолическая функция левого желудочка и повышен уровень NT-proBNP и цистатина С”* [69].

Таким образом, при беременности уровень цистатина С повышен, при этом в разные периоды по-разному. Более высокий, по сравнению с таковыми при нормальной беременности, уровень цистатина С является ранним маркером риска развития преэклампсии и сердечно-сосудистых осложнений, с ней связанных.

ЦИСТАТИН С И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Является ли цистатин С онкомаркером? Указания на то, что повышенный уровень сывороточного цистатина С может наблюдаться при злокачественных заболеваниях, появились в 2000 г. и с тех пор находятся в центре многих исследований. При измерении перед хирургическим вмешательством сывороточного цистатина С у 345 пациентов с колоректальным раком было обнаружено, что уровень цистатина С (по сравнению с контролем) *повышен* в 1,4–1,6 раз. При этом наблюдалась корреляция между повышенным уровнем цистатина С и снижением выживаемости [98]. В другом исследовании оказалось, что *сниженный* в 1,18 раза уровень сывороточного цистатина С связан с инвазивным поведением

плоскоклеточной карциномы головы и шеи, а повышенный цистатин С у таких больных был связан с их **повышенной выживаемостью**. Полагалось, что это связано с последующим вслед за повышением цистатина С ингибированием цистеиновых протеиназ, участвующих в процессии инвазивности [218].

В хирургическом материале, полученном от пациенток с раком яичников, определяли (с помощью иммуногистохимии, иммуноблоттинга) цистатин С и катепсин S (катепсин S — основная из цистеиновых протеиназ, мишень для ингибирующего действия цистатина С). Концентрация цистатина С и катепсина S также измерялась и в образцах сыворотки. Оказалось, что цистатин С и катепсин S действительно обнаруживаются в раковых клетках и связаны со стромальными тканями, однако в доброкачественных опухолях такого не отмечено. Что касается сывороточного уровня катепсина S, то никакой достоверной разницы между доброкачественными и злокачественными случаями обнаружено не было. Однако, сывороточный уровень цистатина С был весьма повышен при доброкачественных опухолях. Авторы полагают, что *“инвазия раковых клеток супрессируется цистатином С, и эта супрессия зависит от дозы цистатина С”*. Авторы делают вывод, что полученные ими результаты *“делают убеждающее очевидным, что катепсин S и цистатин С участвуют в механизме инвазии рака яичников”* [162]. Однако исследование 21 пациента с первичным раком мочевого пузыря показало, что *“прямой корреляции между сывороточным цистатином С и прогрессированием карциномы мочевого пузыря не имеется”* [230].

Можно ли использовать сывороточный уровень цистатина С и катепсина S для прогнозирования инвазивности злокачественных опухолей и мониторинга их химиотерапии?

Наблюдались 42 пациента с тяжелыми стадиями немелкоклеточного рака легких и 15 практически здоровых добровольцев. Образцы периферической крови отбирались до и после четырех циклов химиотерапии.

У больных цистатин С был выше, чем у здоровых, по катепсину S отличий не было. Не было и корреляции между уровнем цистатина С и катепсина S. Пациенты с более тяжелой стадией рака (T4) имели уровень цистатина С, сниженный по сравнению с таковыми у пациентов со стадией T2. Корреляции между цистатином С, катепсином S и химиотерапией не наблюда-

лось. Однако, у пациентов с положительной реакцией на химиотерапию уровень цистатина С положительно коррелировал с сывороточным уровнем креатинина ($r=0,535$). Прогнозирующей ценностью цистатин С и катепсин S не обладали. Авторы делают окончательный вывод: *“По сравнению со здоровыми лицами пациенты с раком легкого имеют повышенный уровень сывороточного цистатина С. На наш взгляд, определение концентрации катепсина S и цистатина С не имеет клинического значения для прогнозирования сроков выживаемости при раке легкого”* [157].

Но вот что говорит наблюдение 157 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, 28 больных с ее рецидивом, подвергавшихся химиотерапии с помощью препарата бортезомид (bortezomid), и 52 лиц контрольной группы. У первично диагностированных больных уровень цистатина С был повышен и коррелировал с тяжестью болезни, β -2-микроглобулином, высоким креатинином сыворотки и низким клиренсом креатинина. Статистический анализ выявил, что только цистатин С и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) имели независимое прогностическое значение в отношении выживаемости пациентов. Сочетанное определение цистатина С и ЛДГ позволило выявить три группы пациентов с разными прогнозами. Группа с высоким риском: повышены и цистатин С, и ЛДГ, выживаемость — 24 месяца (медианное значение). Промежуточная группа: повышен или цистатин С, или ЛДГ, выживаемость — 48 месяцев. Группа с низким риском: низкий уровень и цистатина С, и ЛДГ, срок выживаемости пока не установлен. Что касается пациентов с рецидивами, то у них цистатин С был более высокий, чем у первично диагностированных больных. У пациентов с благоприятным ответом на бортезомид уровень цистатина С снижался. Авторы заключают: *“Цистатин С — не только чувствительный маркер ренальных нарушений, но также отражает тяжесть прогрессирования опухоли при миеломе и имеет прогностическое значение. Его снижение при терапии бортезомидом отражает антимиеломную активность препарата и, вероятно, его прямое действие на ренальные функции”* [225].

Приведем результаты еще одного исследования. Наблюдались больные с раком молочной железы (РМЖ) и с метастазами в костной системе и пациенты с раком простаты (РП), подвергавшиеся химиотерапии с помощью золедроновой кислоты (ЗК, zoledronic acid). В сыворотке из-

меряли уровень цистатина С и ИЛ-6. Оказалось, что по сравнению с контролем, средний уровень цистатина С повышен у больных с РМЖ и у пациентов с первичным остеопорозом, причем у больных с РМЖ повышение цистатина С было более высоким, чем при первичном остеопорозе. У пациенток с РМЖ корреляции между уровнем цистатина С и ИЛ-6 не было. Однако средний уровень ИЛ-6 был повышен у пациентов с РП и у больных с доброкачественной гиперплазией простаты. При этом у пациентов с РП наблюдалась положительная корреляция между ИЛ-6, количеством метастазов в костной системе и уровнем ПСА. Уровень цистатина С и ИЛ-6 с указанными параметрами не коррелировал. Введение ЗК пациентам с метастазами в костной системе приводило к статистически достоверному повышению ИЛ-6 и цистатина С только у пациентов с РП и с метастазами. По мнению авторов, *“эти результаты указывают на то, что ИЛ-6 и цистатин С могут рассматриваться как новые мишени для терапии рака и как маркеры повышенной остеобластической активности, связанной с действием бифосфоната на пациентов с РП и с метастазами в костной системе”* [236].

Итак, можно ли отличить изменения уровня цистатина С, который непосредственно связан с тяжестью злокачественного заболевания, от изменений, связанных с нефротоксичностью антираковых препаратов и/или с ренальной дисфункцией, ассоциированной с другими причинами? Может ли цистатин С быть не только онкомаркером, но и индикатором скорости клубочковой фильтрации у онкологических пациентов?

Цистатин С и скорость клубочковой фильтрации у онкологических пациентов. Наблюдалось 176 пациентов с солидными опухолями и гематологическими злокачественными заболеваниями, у которых определялся сывороточный уровень цистатина С и креатинина и показатели СКФ. Найдено, что медианные показатели СКФ, согласно креатинину составляли 88 мл/мин/1,73 м² (MDRD), по формуле Кокрофта–Гаулта — 89 мл/мин/1,73 м²; концентрация креатинина составляла 0,9 мг/дл, а цистатина С — 0,9 мг/л. У пациентов со второй стадией ХБП уровень креатинина и цистатина С был 1 мг/дл и 1,1 мг/л, соответственно. Пациенты с пониженной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (MDRD) имели повышенный относительный рискновременного наличия высокого уровня NT-proBNP [94].

У 102 онкологических пациентов СКФ определялась по креатинину и рассчитывалась с применением 8 различных формул, учитывающих антропометрические показатели, полученные результаты сравнивались со значениями СКФ согласно клиренсу креатинина. В итоге авторы пришли к выводу, что индивидуальные значения СКФ не могут быть точно определены с помощью только одной формулы. Оптимальный алгоритм расчета СКФ у онкологических пациентов может включать: 1) сначала расчет по формуле MDRD, 2) затем расчет СКФ в верхнем и нижнем диапазоне с помощью формулы Райта (Wright) и 3) с помощью модифицированной формулы Салазара–Коркорана (Salazar–Corcoran). Авторы отмечают, что приемлемость данного алгоритма должна быть проверена при наблюдении большего количества пациентов [82].

Наблюдали 82 пациента с онкологическими заболеваниями и 39 больных без онкозаболеваний, 206 пациентов с ренальными заболеваниями различной тяжести и 31 индивида контрольной группы, у которых измеряли цистатин С, креатинин и клиренс креатинина. Статистический анализ показал, что *“сывороточный уровень цистатина С не всегда является надежным маркером СКФ у пациентов со злокачественными заболеваниями”* [150].

Скорость клубочковой фильтрации и цистатин С при химиотерапии. Весьма показательны результаты сравнительно небольшого исследования 19 пациентов с острым лимфобластным лейкозом, острым миелоидным лейкозом и хроническим миелоидным лейкозом, которым после трансплантации костного мозга назначались нефротоксичные антираковые препараты. Уровень цистатина С, мочевины, креатинина и клиренса креатинина определялся за 24 ч перед трансплантацией и через одну, две и три недели после. Перед трансплантацией цистатин С был повышен, но уровень мочевины, креатинина и клиренса креатинина от контроля не отличался. Через неделю после трансплантации уровень цистатина С снизился (по сравнению с предоперационными), но был повышен по сравнению с контролем; уровень мочевины, креатинина и клиренса креатинина от контрольных достоверно не отличался. Через две-три недели после трансплантации уровень цистатина С оставался повышенным, а показатели креатинина, мочевины и клиренса креатинина были сходны с контрольными. Авторы полагают, что *“цистатин С не*

может быть надежным маркером при мониторинге нефротоксичности препаратов, применяемых при трансплантации костного мозга” [34].

У 41 пациента уровень цистатина С, креатинина и клиренс инулина измерялся до и после получения цисплатина (cisplatin). Показано, что *“цистатин С представляет собой более чувствительный клинический маркер для ранней оценки нарушений СКФ, вызванных цисплатином, чем сывороточный креатинин. При этом изменения сывороточного цистатина С хорошо коррелируют со снижением СКФ, измеряемым по клиренсу инулина”* [10].

Метотрексат (МТС) (methotrexate, МТХ) — эффективный препарат для терапии ревматоидного артрита (РА), однако у некоторых пациентов, его получающих, развиваются осложнения, в частности, миелосупрессия, одним из факторов риска которой является почечная недостаточность. В этих случаях оценка ренальной дисфункции с помощью креатинина является неудовлетворительной. 78 пациентов с РА (в возрасте 50 лет и старше) получали МТС и наблюдались в течение года. Как оказалось, повышение уровня цистатина С было связано с миелотоксичностью. Авторы полагают, что *“пожилые пациенты с РА потенциально имеют субклиническую ренальную недостаточность, определяемую согласно сывороточной концентрации цистатина С. Повышенный уровень цистатина С — более чувствительный индикатор, предсказывающий миелотоксичность, вызываемую МТС, чем сывороточный креатинин”* [73].

Итак, похоже, что измерение у онкологических пациентов сывороточных уровней цистатина С имеет большие научные перспективы. Однако при рутинном измерении цистатина С для диагностики ренальной дисфункции у онкобольных могут возникнуть проблемы с интерпретацией результатов, которые могут зависеть от типа злокачественного заболевания, от степени его инвазивности, от эффективности химиотерапии, от нефротоксичности лекарственных препаратов и от сопутствующей сердечной недостаточности.

ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗ И ЦИСТАТИН С

Нарушения тиреоидных функций могут существенно влиять на сывороточный уровень цистатина С, что следует учитывать. Так, при определении уровня цистатина С у 26 лиц с

субклиническим гипотиреозом и у 14 пациентов с субклиническим гипертиреозом до и после коррекции к норме было обнаружено, что у пациентов с гипотиреозом при коррекции уровень цистатина С повышался, у больных с гипертиреозом после коррекции уровень цистатина С снижался [249]. В другом исследовании было получено подтверждение того, что уровень цистатина С действительно связан с тиреоидным статусом. Полагается, что сывороточный уровень цистатина С может возрастать с увеличением скорости метаболизма, вероятно, по причине интенсивности клеточного обмена [130]. Показано также, что применение глюкокортикоидов связано с более высокой концентрацией цистатина С [187, 244]. В целом, 1) тиреоидная дисфункция связана с изменением сывороточного уровня цистатина С и 2) синтез цистатина С стимулируется высокими дозами кортикостероидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цистатин С — маркер преклинической фазы ренальной патологии. Многие ведущие специалисты считают, что основной вклад, который внесло изучение цистатина С в медицинскую науку, — это новое понимание того, что является “нормальной функцией почек”. Так, “если примем, что на всем диапазоне СКФ между конкретными значениями СКФ и риском летальности у пожилых лиц имеется непрерывная линейная зависимость (без резких пороговых значений), это приведет к новой парадигме того, что понимается под нормальной функцией почек. Одно из главнейших диагностических значений цистатина С состоит в том, что он позволяет количественно определять градиент ренальной функции у лиц, которые не попадают в рамки общепринятых критериев клинических ренальных патологий” [187]. Именно поэтому был предложен термин *преклиническое заболевание почек, характеризующий лиц: а) без клинических заболеваний почек, б) с показателем СКФ по креатинину (>60 мл/мин/ $1,73$ м²), в) с повышенным уровнем сывороточного цистатина С ($\geq 1,0$ мг/мл).* Полагается, что преклиническое заболевание почек независимо от других факторов предсказывает развитие клинических заболеваний почек и риск ССЗ.

Таким образом, уровень цистатина С может предсказывать риск развития ХЗП и сигнализировать о “преклинической” фазе ренальной дисфункции и риске ССЗ [204]. Термины, анало-

гичные преклиническому заболеванию почек — прегипертензия и преддиабет [19, 238].

“Пожалуй, наиболее многообещающее применение цистатина С — использование его как маркера преклинических или ранних заболеваний почек среди лиц, у которых СКФ, определенная по креатинину, находится в нормальном диапазоне ≥ 60 мл/мин/ $1,73$ м², но цистатин С повышен”. В США рекомендуется использовать измерение сывороточного цистатина С для рутинного скрининга ренальной дисфункции и связанных с ней ССЗ у всех лиц 55 лет и старше [209].

И еще об одно применение цистатина С, которое может показаться неожиданным.

Цистатин С — маркер социально-экономического статуса. Недавно предложено включить измерение важнейших биомаркеров в исследования социально-экономических процессов, которые традиционно проводятся на основе опросов населения и анализа соответствующих демографических, экономических и др. статистических данных. В частности, для выявления взаимосвязи между социально-экономическим статусом, состоянием здоровья населения и уровнем здравоохранения рекомендуется включать в программы массовых социально-экономических исследований измерение: 1) общего холестерина, 2) ЛПВП, 3) гликозилированного гемоглобина, 4) С-реактивного белка и, наконец, 5) цистатина С. Разумеется, результаты таких массовых измерений будут иметь не только большое научное значение для выработки оптимальных экономических и политических решений, но и будут крайне важны для страховой медицины и ее пациентов [61].

Итак, *цистатин С сыворотки:*

- наиболее точный эндогенный маркер СКФ,
- ренальной дисфункции и
- ее сердечно-сосудистых осложнений и смертности,
- ранний маркер диабетической нефропатии и ее прогрессирования,
- ранний маркер преэклампсии,
- при ОКС — маркер его тяжести, особенно в случаях без элевации ST-сегмента, и предиктор его исходов.

и-цистатин С:

- маркер тубулярной дисфункции и
- тубулярных интерстициальных заболеваний.

Показания к назначению измерения цистатина С.

1. Рутинный скрининг ренальной дисфункции и связанных с ней ССЗ у всех лиц 55 лет и старше.

2. Быстрая диагностика и стратификация пациентов в ОНТ и ОИТ.

3. Оценка ренальной дисфункции любой этиологии и стратификации ее тяжести при: а) гипертензии; б) СД и/или метаболическом синдроме; в) патологии почек; г) диабетической нефропатии; д) трансплантации почек и печени; е) операциях с применением АИК, ж) у педиатрических пациентов.

4. При беременности — для оценки риска преэклампсии.

5. При сердечной недостаточности (особенно в сочетании с NT-proBNP и тропонином): 1) при ОКС, особенно без повышения ST-сегмента и 2) при ИМ без повышения ST-сегмента.

Благодарности. Автор считает своей приятной обязанностью поблагодарить О.И. Резникову (ЗАО ДИАКОН) за большую помощь в работе над текстом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Возможности использования цистатина С в кардиологии / Н.Е. Резниченко, Е.Ю. Панфилова, Е.Н. Данковцева и др. // Медицинский алфавит. Больница. — 2009. — № 2. — С. 23–26.*
2. *Мухин Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболевании сердечно-сосудистой системы и почек // Тер архив. — 2004. — № 6. — С. 39–46.*
3. *Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Тер. архив. — 2007. — № 6. — С. 5–10.*
4. *Abrahamson M., Alvarez-Fernandez M., Nathanson C.M. Cystatins // Biochem. Soc. Symp. — 2003. — P. 179–199.*
5. *Alehagen U., Dahlström U., Lindahl T.L. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care // Eur. J. Heart. Fail. — 2009. — Vol. 11 (4). — P. 354–360.*
6. *Andersen T.B., Eskild-Jensen A., Frøkiaer J. et al. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review // Pediatr. Nephrol. — 2009. — Vol. 24 (5). — P. 929–941.*
7. *Andersen T.B., Erlandsen E.J., Frøkiaer J. et al. Comparison of within- and between-subject variation of serum cystatin C and serum creatinine in children aged 2–13 years // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2010. — Vol. 70 (1). — P. 54–59.*
8. *Babay Z., Al-Wakeel J., Addar M. et al. Serum cystatin C in pregnant women: reference values, reliable and superior diagnostic accuracy // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 32 (3). — P. 175–179.*
9. *Bengtsson E., To K., Hakansson T. et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 2151–2156.*

10. *Benöhr P., Grenz A., Hartmann J.T. et al. Cystatin C — a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy // Kidney Blood Press Res. — 2006. — Vol. 29 (1). — P. 32–35.*
11. *Best P.J., Lennon R., Ting H.H. et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 1113–1119.*
12. *Bökenkamp A., Domanetzi M., Zinck R. et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children // Pediatr. Nephrol. — 1998. — Vol. 12 (2). — P. 125–129.*
13. *Bökenkamp A., Domanetzi M., Zinck R. et al. Cystatin C — a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101 (5). — P. 875–881.*
14. *Bökenkamp A., Ozden N., Dieterich C. et al. Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children // Clin. Nephrol. — 1999. — Vol. 52 (6). — P. 371–376.*
15. *Boudville N., Salama M., Jeffrey G.P. et al. The inaccuracy of cystatin C and creatinine-based equations in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — Vol. 24 (9). — P. 2926–2930.*
16. *Briguori C., Visconti G., Rivera N.V. et al. Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury // Circulation. — 2010, May 3.*
17. *Brosius F.C. III AHA Science advisory on detection of kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease / F.C. Brosius, T.H. Hostetter, E. Kelepouris // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 1083–1087.*
18. *Brown W.M., Dziegielewska K.M. Friends and relations of the cystatin superfamily — new members and their evolution // Protein Science. — 1997. — Vol. 6. — P. 5–12.*
19. *Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2560–2572.*
20. *Christensson A., Ekberg J., Grubb A. et al. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation // Nephron. Physiol. — 2003. — Vol. 94 (2). — P. 19–27.*
21. *Chudleigh R.A., Ollerton R.L., Dunseath G. et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. — 2009. — Vol. 52. — P. 1274–1278.*
22. *Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: systematic review // Kidney Int. — 2008. — Vol. 73. — P. 1008–1016.*
23. *Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // Nephron. — 1976. — Vol. 16. — P. 31–41.*
24. *Conti M., Zater M., Lallali K. Absence of Circadian Variations in Urine Cystatin C Allows Its Use on Urinary Samples // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51 (1). — P. 272–273.*
25. *Conti M., Moutereau S., Zater M. et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol. 44 (3). — P. 288–291.*
26. *Conti M., Moutereau S., Esmilaire L. et al. Should kidney tubular markers be adjusted for urine creatinine? The example of urinary cystatin C // Clin. Chem. Lab. Med. — 2009. — Vol. 47 (12). — P. 1553–1556.*
27. *Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B.C. et al. Chronic kidney disease aware ness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000 // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 180–188.*

28. Corrao A.M., Lisi G., Di Pasqua G. et al. Serum cystatin C as a reliable marker of changes in glomerular filtration rate in children with urinary tract malformations // *J. Urol.* — 2006. — Vol. 175 (1). — P. 303–309.
29. Croda-Todd M.T., Soto-Montano X.J. et al. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay // *Clin. Biochem.* — 2007. — Vol. 40 (13–14). — P. 1084–1087.
30. Curat C.A., Wegner V., Sengenès C. et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49. — P. 744–747.
31. Delanaye P., Cavalier E., Saint-Remy A. et al. Discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based equations in estimating prevalence of stage 3 chronic kidney disease in an elderly population // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2008. — Vol. 2. — P. 1–6.
32. Delanaye P., Cavalier E., Saint-Remy A. et al. Discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based equations in estimating prevalence of stage 3 chronic kidney disease in an elderly population // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2009. — Vol. 69 (3). — P. 344–349.
33. Delanaye P., Cavalier E., Krzesinski J.M. et al. Cystatin C, renal function, and cardiovascular risk // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148 (4). — P. 323.
34. Demirtaş S., Akan O., Can M. et al. Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia // *Clin. Biochem.* — 2006. — Vol. 39 (2). — P. 115–118.
35. Deo R., Fyr C.L., Fried L.F. 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. — Vol. 155 (1). — P. 62–68.
36. Deo R., Shlipak M.G., Ix J.H. et al. Association of cystatin C with ischemia in patients with coronary heart disease // *Clin. Cardiol.* — 2009. — Vol. 32 (11). — P. E18–22.
37. Derzhko R., Plaksej R., Przewlocka-Kosmala M. et al. Prediction of left ventricular dysfunction progression in patients with a first ST-elevation myocardial infarction: contribution of cystatin C assessment // *Coron. Artery. Dis.* — 2009. — Vol. 20 (7). — P. 453–461.
38. Dhamidharka V.R., 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. — Vol. 40. — P. 221–226.
39. Djoussé L., Kurth T., Gaziano J.M. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS) // *Am. Heart. J. January*, 2008. — Vol. 155 (1). — P. 82–86.
40. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 681.
41. Duarte C.G., Preuss Assessment of renal function-glomerular and tubular // *Clin. lab. med.* — 1993. — Vol. 13. — P. 33–52.
42. Efendigil M.C. Changes in glomerular filtration rate following myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.* — 1975. — Vol. 9 (6). — P. 741–774.
43. Eggers K.M., Dellborg M., Oldgren J. et al. Risk prediction in chest pain patients by biochemical markers including estimates of renal function // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 128 (2). — P. 207–213.
44. Felicio M.L., Andrade R.R., Castiglia Y.M. et al. Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* — 2009. — Vol. 24 (3). — P. 305–311.
45. Filler G., Bökenkamp A., Hofmann W. et al. // *Clin. Biochem.* — 2005. — Vol. 38 (1). — P. 1–8.
46. Finney H., Newman D.J., Thakkar H. et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children // *Arch. Dis. Child.* — 2000. — Vol. 82 (1). — P. 71–75.
47. Finney H., Bates C.J., Price C.P. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 1999. — Vol. 29. — P. 75–94.
48. Fontseré N., Esteve V., Saurina A. et al. The search for a new marker of renal function in older patients with chronic kidney disease stages 3–4: usefulness of cystatin C-based equations // *Nephron. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 112 (3). — P. 164–170.
49. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — P. 61–67.
50. Fox K.A.A. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes *Ann Intern Med.* — 2007. — Vol. 147. — P. 304–310.
51. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y. et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121 (3). — P. 357–365.
52. Franceschini N., Qiu C., Barrow D.A. et al. Cystatin C and preeclampsia: a case control study // *Ren. Fail.* — 2008. — Vol. 30 (1). — P. 89–95.
53. Franco M.C., Nagasako S.S., Machado P.G. et al. Cystatin C and renal function in pediatric kidney transplant recipients // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2009. — Vol. 42 (12). — P. 1225–1229.
54. García Acuña J.M., González-Babarro E., Grigorian Shmagian L. et al. Cystatin C Provides More information Than Other Renal Function Parameters for Stratifying Risk in Patients With Acute Coronary Syndrome // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2009. — Vol. 62 (5). — P. 510–519.
55. Gardner R.S. Renal dysfunction, as measured by the modification of diet in renal disease equations, and outcome in patients with advanced heart failure // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28 (24). — P. 2960–2961.
56. Ge C., Ren F., Lu S. et al. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome // *Clin. Cardiol.* — 2009. — Vol. 32 (11). — P. 644–648.
57. Gerhardt T., Pöge U., Stoffel-Wagner B. et al. Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: Evaluation of cystatin C-based equations // *Liver Transpl.* — 2006. — Vol. 12 (11). — P. 1667–1672.
58. Gibson C.M., Pinto D.S., Murphy S.A. et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1535–1543.
59. Go A., Cherow G., Fan D., Mc Culloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death and cardiovascular events and hospitalization // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1296–1305.
60. Goldman R. Creatinine excretion in renal failure // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1954. — Vol. 85. — P. 446–448.
61. Goldman N., Dowd J.B. Considering the inclusion of metabolic and cardiovascular markers in the Panel Study of Income Dynamics // *Biodemography Soc. Biol.* — 2009. — Vol. 55 (2). — P. 140–158.
62. Goldstein S.L. Kidney function assessment in the critically ill child: is it time to leave creatinine behind? // *Crit.*

- Care. — 2007. — Vol. 11 (3). — P. 141.
63. Gottlieb S.S., Abraham W., Butler J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // *J. Card. Fail.* — 2002. — Vol. 8. — P. 136–141.
 64. Grubb A., Björk J., Lindström V. et al. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2005. — Vol. 65 (2). — P. 153–162.
 65. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2010. — Vol. 70 (2). — P. 65–70.
 66. Grubb A., Nyman U., Björk J. et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51. — P. 1420–1431.
 67. Gu F.F., Lü S.Z., Chen Y.D. et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2009. — Vol. 122 (23). — P. 2820–2826.
 68. Hall A. et al. Structural basis for the biological specificity of cystatin C // *Journal of Biological Chemistry*. — 1995. — Vol. 270. — P. 5115–5121.
 69. Hamad R., Larsson A., Pernow J. et al. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers // *J. Hypertens.* — 2009, Oct 3.
 70. Harman-Boehm I., Bluher M., Redel H. et al. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 2240–2247.
 71. Harmoinen A.P.T., Kouri T.T., Wirta O.R. et al. VMH, patients with type 2 diabetes // *Clin. Nephrol.* — 1999. — Vol. 52. — P. 363–370.
 72. Harmoinen A., Ylinen E., Ala-Houhala M. et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children // *Pediatr Nephrol.* — 2000. — Vol. 15 (1–2). — P. 105–108.
 73. Hayashi T., Ito S., Goto D. et al. Elevated level of serum cystatin-C concentration is a useful predictor for myelosuppression induced by methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis // *Mod. Rheumatol.* — 2010, Jun 24.
 74. Hazar V., Gungor O., Guven A.G. et al. Renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children // *Pediatr. Blood. Cancer.* — 2009. — Vol. 53 (2). — P. 197–202.
 75. Helin I., Axenram M., Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children // *Clin. Nephrol.* — 1998. — Vol. 49 (4). — P. 221–225.
 76. Herget-Rosenthal S., Feldkamp T., Volbracht L. et al. Measurement of urinary cystatin C by particle enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability, and reference range // *Ann. Clin. Biochem.* — 2004. — Vol. 41 (Part 2). — P. 111–118.
 77. Herget-Rosenthal S., Bökenkamp A., Hofmann W. et al. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? // *Clin. Biochem.* — 2007. — Vol. 40 (3–4). — P. 153–161.
 78. Herget-Rosenthal S., Poppen D., Husing J. et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50. — P. 522–558.
 79. Herget-Rosenthal S., van Wijk J.A., Brocker-Preuss M. et al. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate // *Clin. Biochem.* — 2007. — Vol. 40. — P. 946–951.
 80. Hojs R., Bevc S., Ekart R. et al. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* — 2008. — Vol. 70 (1). — P. 10–17.
 81. Hoke M., Amighi J., Mlekusch W. et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41 (4). — P. 674–679.
 82. Holweger K., Lipp H.P., Dietz K. et al. Novel algorithm for more accurate calculation of renal function in adults with cancer // *Ann. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 42 (12). — P. 1749–1757.
 83. Ichihara K., Saito K., Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2007. — Vol. 45 (9). — P. 1232–1236.
 84. 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. — Vol. 73 (9). — P. 1669–1673.
 85. Iwanaga Y., Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers // *Circ. J.* — 2010. — Vol. 74 (7). — P. 1274–1282.
 86. Ix J.H., Shlipak M.G., Chertow G.M. et al. Cystatin C, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction: data from the heart and soul study // *J. Card. Fail.* — 2006. — Vol. 12. — P. 601–607.
 87. Ix J.H., Shlipak G.M., Chertow G.M. et al. 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. — Vol. 115. — P. 173–179.
 88. Jernberg T., Lindahl B., James S. et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110 (16). — P. 2342–2348.
 89. Jerums G., Premaratne E., Panagiotopoulos S. et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 82 Suppl 1. — P. 30–37.
 90. Johnstone L.M., Jones C.L., Griff L.E. et al. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 50. — P. 998–1006.
 91. Kampmann J., Siersbaek-Nielsen K., Kristensen M., Hansen J.M. Rapid evaluation of creatinine clearance // *Acta. Med. Scand.* — 1974. — Vol. 196. — P. 517–520.
 92. Kampmann J.P., Hansen J.M. Glomerular filtration rate and creatinine clearance // *Br. J. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 12. — P. 7–14.
 93. 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. — Vol. 207 (2). — P. 552–558.
 94. Kleber M., Cybulla M., Bauchmüller K. et al. Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18 (5). — P. 950–958.
 95. Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D. et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1416–1421.

96. Kociol R., Rogers J., Shaw A. *Organ Cross Talk in the Critically Ill: The Heart and Kidney // Blood Purif.* — 2009. — Vol. 27. — P. 311–320.
97. Koenig W., Twardella D., Brenner H. et al. *Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate // Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51 (2). — P. 321–327.
98. Kos J., Krasovec M., Cimerman N. et al. *Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis // Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6 (2). — P. 505–511.
99. Köttgen A., Selvin E., Stevens L.A. et al. *Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 51 (3). — P. 385–394.
100. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M. et al. *Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery // Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74 (8). — P. 1059–1069.
101. Kravaritou M., Thanopoulou A., Karamanos B. et al. *Evidence that even “normal” albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 85 (3). — P. 317–321.
102. Krawczeski C.D., Vandevoorde R.G., Kathman T. et al. *Serum Cystatin C Is an Early Predictive Biomarker of Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiopulmonary Bypass // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010, Jun 10.
103. Kristensen K., Lindström V., Schmidt C. et al. *Temporal changes of the plasma levels of cystatin C, beta-trace protein, beta2-microglobulin, urate and creatinine during pregnancy indicate continuous alterations in the renal filtration process // Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2007. — Vol. 67 (6). — P. 612–618.
104. Kristensen K., Wide-Swensson D., Schmidt C. et al. *Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia // Acta Obstet Gynecol. Scand.* — 2007. — Vol. 86 (8): 921–926.
105. Kristensen K., Larsson I., Hansson S.R. et al. *Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta // Mol. Hum. Reprod.* — 2007. — Vol. 13 (3). — P. 189–195.
106. Kristensen K., Strevens H., Lindström V. et al. *Increased plasma levels of beta2-microglobulin, cystatin C and beta-trace protein in term pregnancy are not due to utero-placental production // Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2008. — Vol. 68 (7). — P. 649–653.
107. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V. et al. *Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients of 65 years of age with heart failure // Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1110–1113.
108. Krumholz H.M., Chen J., Wang Y. et al. *Comparing AMI mortality among hospitals in patients 65 years of age and older: evaluating methods of risk adjustment // Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 2986–2992.
109. Kuitunen A. *Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification // Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81 (2). — P. 542–546.
110. Larsson A., Palm M., Hansson L.O. et al. *Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy // Acta Obstet Gynecol. Scand.* — 2010, Mar 25.
111. Lassus J., Harjola V.P., Sund R. et al. *Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP // Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28 (15). — P. 1841–1847.
112. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. *Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? // Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48. — P. 699–707.
113. Lee S.H. *Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry // Circ. J.* — 2008. — Vol. 72 (9). — P. 1410–1418.
114. Levey A.S., Bosch J.P., Breyer L.J. et al. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation // Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 461–470.
115. Levey A.S., Bosch J.P., Greene T. et al. *How to estimate to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation // Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 131. — P. 311–321.
116. Levey A.S., Stevens L.A., Hostetter T. *Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate—just what the doctor ordered // Clin. Chem.* — 2006. — Vol. 52. — P. 2188–2193.
117. Lin J., Knight E.L., Hogan M.L. et al. *A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults with — out kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 2573–2580.
118. Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W. *Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age // J. Am. Geriatr. Soc.* — 1985. — Vol. 33. — P. 278–285.
119. Lindholt J.S., Erlandsen E.J., Henneberg E.W. *Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms // Br. J. Surg.* — 2001. — Vol. 88. — P. 1472–1475.
120. Ling Q., Xu X., Li J. et al. *A new serum cystatin C-based equation for assessing glomerular filtration rate in liver transplantation // Clin. Chem. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 46 (3). — P. 405–410.
121. Linzbach S., Samigullin A., Yilmaz S. et al. *Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C to estimate renal function in patients with and without heart failure // Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 103 (8). — P. 1128–1133.
122. Lisowska-Myjak B. *Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury // Blood Purif.* — 2010. — Vol. 29 (4). — P. 357–365.
123. Liu J., Sukhova G.K., Sun J.S. et al. *Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1359–1366.
124. Lofberg H., Grubb A. *Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system // Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1979. — Vol. 39. — P. 619–626.
125. Luc G., Bard J.M., Lesueur C. et al. *Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: the PRIME study // Atherosclerosis.* — 2006. — Vol. 185. — P. 375–380.
126. Lutgens S.P., Cleutjens K.B., Daemen M.J., Heeneman S. *Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease // FASEB J.* — 2007. — Vol. 21. — P. 3029–3041.
127. Ma Y., Li Q., Wang J. et al. *Cystatin C, a novel urinary biomarker for sensitive detection of acute kidney injury during haemorrhagic fever with renal syndrome // Biomarkers.* — 2010. — Vol. 15 (5). — P. 410–417.
128. Maahs D.M., Ogden L.G., Kretowski A. et al. *Serum cystatin C predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis in individuals with type 1 diabetes // Diabetes.* — 2007. — Vol. 56. — P. 2774–2779.
129. Macisaac R.J., Tsalamandris C., Thomas M.C. et al. *The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based thods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes // Diabet Med.* — 2007. — Vol. 24 (4). — P. 443–448.
130. Manetti L., Pardini E., Genovesi M. et al. *Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concent-*

- rations // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — Vol. 28. — P. 346–349.
131. Manzano-Fernández S., Boronat-Garcia M., Albaladejo-Otón M.D. et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 103 (12). — P. 1753–1759.
 132. Marsik C., Endler G., Gulesserian T. et al. Plassmann G: Classification of chronic kidney disease by estimated glomerular filtration rate // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 38. — P. 253–259.
 133. Matteucci M.C., Wühl E., Picca S. et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17 (1). — P. 218–226.
 134. Mattman A., Eintracht S., Mock T. et al. Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17 (2). — P. 487–496.
 135. Mc Manus D., Shlipak M., Ix J.H. et al. Association of cystatin C with poor exercise capacity and heart rate recovery: data from the heart and soul study // *Am. J. Kidney Dis.* — 2007. — Vol. 49 (3). — P. 365–372.
 136. Menon V., Shlipak M.G., Wang X. et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 147. — P. 19–27.
 137. Mitsnefes M., Kimbal T., Kartal J. et al. Serum cystatin C and left ventricular diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2006. — Vol. 21 (9). — P. 1293–1298
 138. Mitsnefes M.M., Kimball T.R., Witt S.A. et al. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 864–868.
 139. Moe S. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* Moe // T. Druke J. Cunningham. *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67. — P. 2089–2100.
 140. Moodley J., Gangaram R., Khanyile R. et al. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in hypertensive disorders of pregnancy // *Hypertens Pregnancy.* — 2004. — Vol. 23 (3). — P. 309–317.
 141. Moran A., Katz R., Smith N.L. et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure // *J. Card. Fail.* — 2008. — Vol. 14 (1). — P. 19–26.
 142. Morgan C., Senthilselvan A., Bamforth F. et al. Correlation between cystatin C and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23 (2). — P. 329–332.
 143. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1815–1823.
 144. Muller F., Bernard M. — A., Benkirane A. Fetal Urine Cystatin C as a Predictor of Postnatal Renal Function in Bilateral Uropathies // *Clin. Chem.* — 1999. — Vol. 45 (12). — P. 2292–2293.
 145. Muntner P., Winston J., Uribarri J. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States // *Am. J. Med.* — 2008. — Vol. 121. — P. 341–348.
 146. Mussap M., Dalla Vestra M. et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61 (4). — P. 1453–1461.
 147. Muto H., Ohashi K., Ando M. et al. Cystatin C level as a marker of renal function in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Int. J. Hematol.* — 2010. — Vol. 91 (3). — P. 471–477.
 148. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J. et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program // *Clin. Chem.* — 2006. — Vol. 52. — P. 5–18.
 149. Nakai K., Kikuchi M., Omori S. et al. Evaluation of urinary cystatin C as a marker of renal dysfunction // *Japanese Journal of Nephrology.* — 2006. — Vol. 48 (5). — P. 407–415.
 150. Nakai K., Kikuchi M., Fujimoto K. et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2008. — Vol. 12 (2). — P. 132–139.
 151. Naour N., Fellahi S., Renucci J.F. et al. Potential Contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum Cystatin C in Human Obesity // *Obesity (Silver Spring).* — 2009. — Vol. 17 (12). — P. 2121–2126.
 152. Naruse H. et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment // *Am. J. Med.* — 2009. — Vol. 122. — P. 566–573
 153. Natali A., Pucci G., Boldrini B. Metabolic syndrome: at the crossroads of cardiorenal risk // *J. Nephrology.* — 2009. — Vol. 22. — P. 29–38.
 154. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39. — P. 1–286.
 155. National Kidney Disease Education Program: Health Professionals: Chronic kidney disease overview. — http://nkdep.nih.gov/professionals/chronic_kidney_disease.htm (last accessed August 2006).
 156. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease* // *Am. J. Kidney Dis.* — 2007. — Vol. 49 (Suppl. 2). — P. L-180.
 157. Naumnik W., Niklińska W., Ossolińska M. et al. Serum cathepsin K and cystatin C concentration in patients with advanced non-small-cell lung cancer during chemotherapy // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2009. — Vol. 47 (2). — P. 207–213.
 158. Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J. et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14 (3). — P. R85.
 159. Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J. et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010, March.
 160. Newman D.J., Thakkar H., Edwards R.G. et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine for glomerular filtration rate // *Kidney Int.* — 1995. — Vol. 47. — P. 312–318.
 161. Nilsson K., Gustafson L., Hultberg B. Homocysteine, cystatin C and N-terminal-pro brain natriuretic Peptide. Vascular risk markers in elderly patients with mental illness // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2008. — Vol. 25 (1). — P. 88–96.
 162. Nishikawa H., Ozaki Y., Nakanishi T. et al. The role of cathepsin B and cystatin C in the mechanisms of invasion by ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92 (3). — P. 881–886.
 163. Noto D., Cefalu' A.B., Barbagallo C.M. et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction: effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels // *Int. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 101 (2). — P. 213–217.
 164. Oddoze C., Morange S., Portugal H. et al. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal im-

- pairment in patients with diabetes // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. — Vol. 38 (2). — P. 310–316.
165. Ognibene A., Mannucci E., Caldini A. et al. Cystatin C reference values and aging // *Clin. Biochem.* — 2006. — Vol. 39 (6). — P. 658–661.
 166. Ozer B.A., Dursun B., Baykal A. et al. Can cystatin C be a better marker for the early detection of renal damage in primary hypertensive patients? // *Ren. Fail.* — 2005. — Vol. 27 (3). — P. 247–253.
 167. Palatini P., Benetti E., Zanier A. et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension // *Nephron. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 113 (4). — P. 309–314.
 168. Parikh C.R. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168 (9). — P. 987–995.
 169. Patel P.C., Ayers C.R., Murphy S.A. et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study // *Circ. Heart. Fail.* — 2009. — Vol. 2 (2). — P. 98–104.
 170. Perkins B.A., Nelson R.G., Ostrander B.E. et al. Detection of renal function 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. — Vol. 16. — P. 1404–1412.
 171. Perlemoine C., Beauvieux M.C., Rigalleau V. et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function // *Metabolism.* — 2003. — Vol. 52 (10). — P. 1258–1264.
 172. Peters A.M., Bird N.J., Halsall I., Peters C., Michell A.R. Evaluation of the modification of diet in renal disease equation (eGFR) against simultaneous, dual marker multi-sample measurements of glomerular filtration rate // *Ann. Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 46. — P. 58–64.
 173. Pham-Huy A., Leonard M., Lepage N. et al. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida // *Urol.* — 2003. — Vol. 169 (6). — P. 2312–2315.
 174. Pierrat A., Gravier E., Saunders C. et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz and Modification of Diet in Renal Disease formulas // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64. — P. 1425–1436.
 175. Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Buczynska H. et al. Plasma cystatin C concentration in non-insulin-dependent diabetes mellitus: relation with nephropathy // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. — 1999. — Vol. 47 (5). — P. 327–331.
 176. Plehani M., Mussap M., Bertelli L. et al. Determination of blood cystatin C in pregnant women during labor and in their newborns // *Pediatr. Med. Chir.* — 1997. — Vol. 19 (5). — P. 325–329.
 177. Pöge U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B. et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70 (1). — P. 204–210.
 178. Premaratne E., MacIsaac R.J., 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. — Vol. 31 (5). — P. 971–973.
 179. 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. — Vol. 53. — P. 480–488.
 180. Rao V., Weisel R.D., Buth K.J. et al. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96 (Suppl.). — discussion P. II-38–43, II-44–45.
 181. Rawlings N.D., Barrett A.J. Evolution of proteins of the cystatin superfamily // *Journal of Molecular Evolution* 1990. — Vol. 30. — P. 60–71.
 182. Reinhard M., Erlandsen E.J., Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2009. — Vol. 69 (8). — P. 831–836.
 183. Rifkin D., Shlipak M.G., Katz R. et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168. — P. 2212–2218.
 184. Rifkin D.E., Katz R., Chonchol M. et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — Vol. 25 (5). — P. 1560–1567.
 185. Rigalleau V., Raffaitin C., Gin H. et al. Accounting for body composition does not improve cystatin C estimation of GFR in diabetic subjects with CKD // *Am. J. Kidney Dis.* — 2007. — Vol. 49 (4). — P. 560.
 186. Riordan S.E., Webb M.C., Stowe H.J. et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients // *Ann. Clin. Biochem.* — 2003. — Vol. 40. — P. 648–655.
 187. Risch L., Herklotz R., Blumberg A., Huber A.R. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients // *Clin. Chem.* — 2001. — Vol. 47. — P. 2055–2059.
 188. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal Syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 1527–1539.
 189. Roos J.F., Doust J., Tett S.E. et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis // *Clin. Biochem.* — 2007. — Vol. 40 (5–6). — P. 383–391.
 190. Rule A.D., Gussak H.M., Pond G.R., Bergstralh E.J., Stegall M.D., Cosio F.G. et al. Measured and estimated GFR in healthy potential liver donors // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43. — P. 112–119.
 191. Rule A.D., Larson T.S., Bergstralh E.J. et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 141. — P. 929–937.
 192. Saleh S., Antoniou A., Harrington K. et al. Second trimester maternal serum cystatin C levels in preeclamptic and normotensive pregnancies: A small case-control study // *Hypertens Pregnancy.* — 2010. — Vol. 29 (1). — P. 112–119.
 193. Santopinto J.J. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart.* — 2003. — Vol. 89. — P. 1003–1008.
 194. Sarnak M.J., Katz R., Stehman-Breen C.O. et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142 (7). — P. 497–505.
 195. Sarnak M.J., Katz R., Fried L.F. et al. Cystatin C and aging success // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168 (2). — P. 147–153.
 196. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 2154–2169.
 197. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // *Circulation.* — 2007. — Vol. 3, № 116 (1). — P. 85–97.
 198. Schrier R.W. Need to intervene in established acute renal

- failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 2756–2758.
199. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 4 (11). — P. 1832–1843.
 200. Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 20 (3). — P. 629–637.
 201. Servais A., Giral P., Bernard M. et al. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? // *Am. J. Med.* — 2008. — Vol. 121 (5). — P. 426–432.
 202. Sharma A.P., Kathiravelu A., Nadarajah R. et al. Body mass does not have a clinically relevant effect on cystatin C eGFR in children // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24 (2). — P. 470–474.
 203. Shi G.P., Sukhova G.K., Grubb A. et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1191–1197.
 204. Shlipak M.G., Praught M.L., Sarnak M.J. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2006. — Vol. 15. — P. 270–275.
 205. Shlipak M.G., Katz R., Kestenbaum B. et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C // *Am. J. Nephrol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 171–178.
 206. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J. et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 145. — P. 237–246.
 207. Shlipak M.G. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* — 2007. — Vol. 3 (4). — P. 188–189.
 208. Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R. et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2049–2060.
 209. Shlipak M.G. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making // *Am. J. Kidney. Dis.* — 2008. — Vol. 51. — P. 358–361.
 210. Sterner G., Björk J., Carlson J. et al. Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2009. — Vol. 43 (3). — P. 242–249.
 211. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H. et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD // *Am. J. Kidney. Dis.* — 2008. — Vol. 51 (3). — P. 395–406.
 212. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2473–2483.
 213. Stevens L.A., Zhang Y., Schmid C.H. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate // *J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 21. — P. 797–807.
 214. Stevens L.A., Levey A.S. Chronic kidney disease in the elderly — how to assess risk // *N. Engl. J. Med.* — 2005, May. — Vol. 352 (20). — P. 2122–2124.
 215. Strevens H., Wide-Swensson D., Torffvit O. et al. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2002. — Vol. 62 (2). — P. 141–147.
 216. Strevens H., Wide-Swensson D., Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2001. — Vol. 61 (7). — P. 575–580.
 217. Strevens H., Wide-Swensson D., Grubb A. et al. Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies // *BJOG.* — 2003. — Vol. 110 (9). — P. 825–830.
 218. Strojjan P., Oblak I., Svetic B. et al. Cysteine proteinase inhibitor cystatin C in squamous cell carcinoma of the head and neck: relation to prognosis // *Br. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 90 (10). — P. 1961–1968.
 219. Sukhova G.K., Wang B., Libby P. et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 96. — P. 368–375.
 220. Suwaidi J., Reddan D.N., Williams K. et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 974–980.
 221. Taglieri N., Koenig W., Kaski J.C. Cystatin C and cardiovascular risk // *Clin. Chem.* — 2009. — Vol. 55 (11). — P. 1932–1943.
 222. Taglieri N., Fernandez-Berges D.J., 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. — Vol. 209 (1). — P. 300–305.
 223. Taleb S., Lacasa D., Bastard J.P. et al. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19. — P. 1540–1542.
 224. Tan G.D., Lewis A.V., James T.J. et al. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iothexol clearance // *Diabetes. Care.* — 2002. — Vol. 25 (11). — P. 2004–2009.
 225. Terpos E., Katodritou E., Tsiptsakis E. et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration // *Haematologica.* — 2009. — Vol. 94 (3). — P. 372–379.
 226. Thilaganathan B., Ralph E., Papageorgiou A.T. et al. Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia // *Reprod. Sci.* — 2009. — Vol. 16 (8). — P. 788–793.
 227. Thilaganathan B., Wormald B., Zanardini C. et al. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 115 (6). — P. 1233–1238.
 228. Tidman M., Sjöström P., Jones I. et al. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23 (1). — P. 154–160.
 229. Tkaczyk M., Nowicki M., Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children // *Pediatr. Nephrol.* — 2004. — Vol. 19 (11). — P. 1278–1280.
 230. Tokyol C., Köken T., Demirbas M. et al. Expression of cathepsin D in bladder carcinoma: correlation with pathological features and serum cystatin C levels // *Tumori.* — 2006. — Vol. 92 (3). — P. 230–235.
 231. Tonelle C. et al. Partial amino acid sequence of two forms of human post-gamma globulin // *Biochemical Biophysical Research Communications.* — 1979. — Vol. 86 (3). — P. 613–619.
 232. Trayhurn P., Wood I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity // *Biochem. Soc. Trans.* — 2005. — Vol. 33. — P. 1078–1081.
 233. Trayhurn P. Adipocyte biology // *Obes. Rev.* — 2007. — Vol. 8 (Suppl. 1). — P. 41–44.
 234. Trof R.J., Di Maggio F., Lembrešis J. et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure // *Shock.* — 2006. — Vol. 26. — P. 245–253.

235. Tumminello F.M., Badalamenti G., Incorvaia L. et al. Serum interleukin-6 in patients with metastatic bone disease: correlation with cystatin C // *Med. Oncol.* — 2009. — Vol. 26 (1). — P. 10–15.
236. Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance // *Front Biosci.* — 2008. — Vol. 13. — P. 5406–5420.
237. Uchida K., Cotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine // *Clin. Chim. Acta.* — 2002. — Vol. 323. — P. 121–128.
238. Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti K.G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention // *Diabet Med.* — 2002. — Vol. 19. — P. 708–723.
239. Vervoort G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17. — P. 1909–1913.
240. Villa P., Jiménez M., Soriano M. — C. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients // *Critical. Care.* — 2005. — Vol. 9. — P. R139–R143.
241. Vupputuri S., Fox C.S., Coresh J. et al. Differential estimation of CKD using creatinine-versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 53 (6). — P. 993–1001.
242. Wald R., Liangos O., Perianayagam M.C. et al. Plasma Cystatin C and Acute Kidney Injury after Cardiopulmonary Bypass // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010, Jun 3.
243. Wang Q.P., Gu J.W., Zhan X.H. et al. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Ann. Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 46 (Pt 6). — P. 495–500.
244. Wasen E., Isoaho R., Mattila K. et al. Serum cystatin C in the aged: relationships with health status // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 42. — P. 36–43.
245. Wasen E., Isoaho R., Mattila K. et al. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C // *J. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 256. — P. 70–78.
246. 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. — Vol. 26. — P. 895–899.
247. White C., Akbari A., Hussain N. et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16 (12). — P. 3763–3770.
248. White C., Akbari A., Hussain N. et al. Chronic kidney disease stage in renal transplantation classification using cystatin C and creatinine-based equations // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — Vol. 22 (10). — P. 3013–3020.
249. Wiesli P., Schwegler B., Spinass G.A., Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function // *Clin. Chim. Acta.* — 2003. — Vol. 338. — P. 87–90.
250. Willems D., Wolff F., Mekhali F. et al. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes // *Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 2 (1–2). — P. 108–110.
251. 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. — Vol. 55 (6). — P. 1118–1125.
252. Xie D., Joffe M.M., Brunelli S.M. et al. A comparison of change in measured and estimated glomerular filtration rate in patients with non-diabetic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 1332–1338.
253. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y. et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40 (4). — P. 1296–1303.
254. Yang X., Wang H., Wang Z. et al. Alteration and significance of serum cardiac troponin I and cystatin C in preeclampsia // *Clin. Chim. Acta.* — 2006. — Vol. 374 (1–2). — P. 168–169.
255. Zaffanello M., Franchini M., Fanos V. Is serum Cystatin-C a suitable marker of renal function in children? // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2007. — Vol. 37 (3). — P. 233–240.
256. 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.* — 2006. — Vol. 48 (2). — P. 221–230.
257. Zethelius B., Berglund L., Sundström J. et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.* — 2008.

ЦИСТАТИН С — НОВІ МОЖЛИВОСТІ І НОВІ ЗАДАЧІ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

В.В. Вельков

Огляд світової наукової літератури щодо застосування вимірювання рівня цистатину С для оцінки ренальної дисфункції та її серцево-судинних ускладнень. Особливу увагу приділено перевазі цистатину С як раннього і високочутливого маркера швидкості клубочкової фільтрації, який здатний виявляти преклінічні патології нирок і ранні стадії розвитку діабетичної нефропатії і прееклампсії. Детально розглянуті можливості цистатину С як кардіомаркера для стратифікації тяжкості гострих коронарних синдромів без елевації ST-сегмента.

CYSTATIN C: THE NEW OPPORTUNITIES AND GOALS FOR LABORATORY DIAGNOSTICS

V.V. Velkov

The review dealing with the usage of the cystatin C in clinic laboratory diagnostics of the renal diseases and its cardiovascular and ather complications. The serum cystatin C is the accurate indicator of glomerular filtration rate and the early marker of renal glomerular diseases and the urinary cystatin C is the marker of tubular renal pathology.