

УДК 616.61–07

ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОЧЕК

Дильдабекова А.С.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда

В настоящее время диагностика и лечение заболеваний почек является одной из важнейших проблем медицинской науки и практики, занимающих в структуре заболеваемости одно из ведущих мест. В обзоре представлены проблемы диагностики острых и хронических повреждений почек, роль цистатина С в диагностике повреждений почек. Актуальной является работа по исследованию и совершенствованию методов диагностики, используемых в клинической лабораторной диагностике и выделение наиболее диагностически надежных маркеров функций почек. Определение уровня цистатина С представляется перспективным, позволяет выявить почечную патологию на ранней стадии. Однако для широкого внедрения этого биохимического маркера в медицинскую практику в педиатрии необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством наблюдений среди пациентов детского возраста.

Ключевые слова: повреждение почек, цистатин С, маркеры, диагностика

CYSTATIN C IN DIAGNOSIS OF ACUTE AND CHRONIC KIDNEY INJURY

Dildabekova A.S.

Karaganda State medical university, Karaganda

Nowadays Diagnosis and treatment of kidney disease is one of the most important problems of medical science and practice. The review presents the diagnostic problems of acute and chronic kidney injury, the role of cystatin C in the diagnosis of kidney injury. The actual work and improvement of the diagnostic methods used in clinical laboratory diagnosis and selection of the most diagnostically reliable markers of renal function. Determination of the level of cystatin is perspective and let to identify the renal pathology on early stage. However, for widespread adoption of this biochemical marker in medical practices of pediatrics there is a necessity for further research with a large number of observations among young children.

Keywords: kidney injury, cystatin C, markers, diagnostics

В настоящее время одной из важнейших проблем медицинской науки и практики является проблема диагностики и лечения заболеваний почек, занимающих в структуре заболеваемости одно из ведущих мест. Исход многих заболеваний почек – хроническая почечная недостаточность, которая является наиболее трагичным патологическим состоянием, нередко формирующимся уже в детском возрасте. В связи с этим актуальна работа по исследованию и совершенствованию методов диагностики, используемых в клинической лабораторной диагностике и, в первую очередь, выделение наиболее диагностически надежных маркеров функций почек. Актуальность разработки простых, надежных и хорошо воспроизводимых методов оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в клинической практике возросла еще больше. Это обусловлено введением в практику понятия «хроническая болезнь почек» [3, 5, 29, 35]. Степень снижения СКФ весьма тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования хронических нефропатий. Исходный уровень СКФ на момент наблюдения, наряду с другими факторами, позволяет довольно надежно оценивать прогноз заболевания у конкретного индивидуума [35]. Несмотря

на то, что проблема оценки СКФ в клинике разрабатывается десятки лет, многие вопросы остаются нерешенными. Все это заставляет постоянно совершенствовать методы определения данного параметра, модифицируя как известные способы, так и выдвигая новые подходы. Для установления значения СКФ у конкретного индивидуума следует выбрать вещество, которое соответствует нескольким условиям. Оно должно выделяться из организма только почками. Данное вещество должно свободно фильтроваться в сосудистых клубочках, но не подвергаться канальцевой реабсорбции или секреции. Оно не может также метаболизироваться в организме. Наконец, это вещество не должно связываться с белками плазмы, но обязано свободно распределяться в экстрацеллюлярном пространстве. К последним относятся предложения по использованию с этой целью цистатина С – эндогенного индикатора СКФ, обладающего рядом интересных особенностей. Цистатин С – основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13343–13359 Да). Он является важным внеклеточным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащим ко второму типу суперсемейства цистатинов [32, 34]. Цистатин С-мономер

присутствует практически во всех жидкостях тела, наибольшие его количества определяются в цереброспинальной жидкости, сперме и молоке. Концентрация цистатина С в цереброспинальной жидкости примерно в 5,5 раза выше, чем в сыворотке крови. Определимые уровни пептида выявляются в слюне и моче [20,23,24,46]. Постоянство продукции цистатина С, как и других сходных с ним ингибиторов, предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза, которая чревата самыми негативными последствиями. В силу этих обстоятельств продукция цистатина С считается мало зависящей от различных факторов: возраста, пола, воспаления, опухолевого роста, мышечной массы и степени гидратации организма [13,41,45]. При попадании в тубулярный просвет и в процессе реабсорбции в проксимальном извитом канальце цистатин С практически полностью метаболизируется. Поэтому концентрация сывороточного цистатина С должна быть строго обратно связана с величиной СКФ. В связи с этим сывороточный уровень цистатина С многие признают вполне приемлемой оценкой СКФ, имеющей определенные преимущества перед другими доступными мерами последнего параметра. Продукция и соответственно сывороточная концентрация цистатина С считаются относительно стабильными и мало зависящими от различных факторов [17,19,28]. Однако есть сведения о том, что она может испытывать влияния возраста, пола, массы тела, роста, курения, повышенного уровня С-реактивного белка, глюкокортикоидов, иммуносупрессоров и противоопухолевых средств [11,40,48]. Однако в другом исследовании, выполненном у больных с меланомой, раком желудка и раком яичников, не было зарегистрировано значимых различий в концентрациях сывороточного цистатина С между пациентами с наличием или отсутствием метастазов. Уровень этого пептида значимо не менялся и в процессе химиотерапии [44].

Цистатин С и острое повреждение почек. В практику современной медицины вошло еще одно новое понятие – острое повреждение почек (ОПП). Понятие ОПП предполагает выявление определенных признаков, позволяющих достаточно четко выявлять именно «остроту» патологического процесса. В настоящее время круг биомаркеров острого повреждения почек уже достаточно хорошо очерчен. При этом цистатин С в диагностике ОПП занимает весьма достойное место. В исследовании группы авторов из Германии были исследованы 84 пациентов с риском развития ОПП.

У группы больных с ОПП сывороточный цистатин С позволял предсказывать развитие ОПП на 1–2 дня ранее, чем креатинин [22]. В проспективном исследовании 529 взрослых пациентов отделений интенсивной терапии наряду с другими биомаркерами, цистатин С оказался надежным независимым предиктором наступления смерти в течение ближайших 7 суток или необходимости начала заместительной почечной терапии [16]. Цистатин С может служить предиктором не только ближайшего, но и отдаленного прогноза ОПП. M. Bell и соавторы в проведенном с 2003 г по 2007 г в крупном университетском госпитале Стокгольма исследовании у 845 взрослых пациентов отделения интенсивной терапии показали, что у пациентов с высокими уровнями цистатина С в сыворотке крови кумулятивная выживаемость была достоверно ниже, чем у больных с меньшими уровнями этого пептида. Сывороточный креатинин такими прогностическими возможностями не обладал [7]. Аналогичные данные были получены M.Y. Chung и соавт. В исследовании изучали 53 пациентов с циррозом печени. Функцию почек оценивали определением сывороточного креатинина, сывороточного цистатина С и 24 часового клиренса креатинина при поступлении. У 9 из 53 пациентов с циррозом (17%) развилось острое повреждение почек в течении 3–х месяцев. Чувствительность и специфичность уровня сывороточного цистатина С больше 1,23 мг/л были 66% и 86% соответственно. Точность прогнозирования острого повреждения почек, а также краткосрочной смертности была выше у сывороточного цистатина С больше 1,23 мг/л, чем для концентрации креатинина в сыворотке крови у больных циррозом печени [10]. В исследовании 112 взрослых больных с сепсисом для определения повреждения почек определили уровни нескольких биомаркеров, в том числе и цистатина С. Выявлено увеличение этих биомаркеров у больных с повреждением почек, по сравнению с больными без повреждения почек. В результате пришли к выводу что цистатин С может быть использован в качестве диагностического и прогностического биомаркера у больных с острым почечным повреждением у больных с сепсисом [12]. Ряд авторов исследовали больных с ожогами с большой площадью поражения для определения острого повреждения почек. Было включено 97 пациентов. Острое повреждение почек был диагностирован у 40 пациентов (41,2%) в день после ожога. У больных определялись цистатин С и микроальбуминурия несколько раз в динамике. Цистатин С является ценным диагностическим маркером

ром, тогда как микроальбуминурия является относительно менее значимым маркером для острого повреждения почек у ожоговых больных с большой площадью [49]. В трехцентровом проспективном исследовании в отделениях интенсивной терапии кардиохирургического центра исследованы 287 пациентов которые были оперированы на сердце старше 18 лет без предоперационного острого повреждения почек или терминальной стадии почечной болезни. В сравнении креатинина и цистатина С, последний оказался надежным при диагностике острого повреждения почек [50].

Цистатин С в роли предиктора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие тесной взаимосвязи между патологией почек и сердечно-сосудистой системы общеизвестно. Взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором и традиционных, и нетрадиционных факторов риска. Таким образом, замыкается сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум [2]. С этих позиций часто упоминаемый в специальной литературе кардиоренальный синдром [33,42] можно рассматривать как частные случаи кардиоренального континуума. В рамках кардиоренального континуума снижение СКФ становится важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и кардиоваскулярной смертности [4]. В крупных популяционных исследованиях у взрослых пациентов показано что даже начальное снижение функции почек, при котором уровень креатинина в сыворотке крови «нормален» или незначительно повышен, возникает резкое увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. [21,31]. В ряде метаанализов, включавших сотни тысяч случаев, было показано, что критический уровень

СКФ, при котором начинает отчетливо возрастать риск как общей, так и кардиоваскулярной смертности, составляет, примерно, 75 мл/мин [47]. Очевидно, что значение такого потенциального маркера СКФ, как цистатин С, не могли не оценить в качестве предиктора развития кардиоваскулярных осложнений [27]. В целом ряде исследований найдены довольно четкие ассоциации между повышением сывороточного уровня цистатина С или величин СКФ, рассчитанной на его основе, и частотой «кардиоваскулярных событий» (острый инфаркт миокарда, инсульт, острая и хроническая сердечная недостаточность) [14,18,25,38,39,43]. С другой стороны J. Veilby и соавторы при наблюдении в течении 10 лет у 1410 пациентов старше 60 лет нашли, что у пожилых людей сывороточный цистатин С, сывороточный креатинин и расчетный клиренс креатинина обладают высокой и примерно одинаковой значимостью в смысле прогноза сердечно-сосудистой смертности [6].

Цистатин С при сахарном диабете. Сахарный диабет (СД) характеризуется широким спектром мультисистемных поражений, причем повреждения почек и сердца обеспечивают основную долю инвалидности и летальности. Особенности сосудистых повреждений при СД, полностью распространяющиеся и на ренальные сосуды, и метаболические сдвиги, приводящие в частности к активации провоспалительных, пропролиферативных и профибротических цитокинов, обуславливают высокую уязвимость почек к действию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Поэтому пациенты с СД попадают в группу высокого риска развития не только ХБП, но и ОПП. Все это определяет большой интерес диабетологов и нефрологов к адекватной оценке функционального состояния почек у больных с СД. Поэтому изучению диагностических и прогностических возможностей цистатина С у таких больных уделяется большое внимание. В проведенном исследовании у 83 детей в возрасте от 11 до 18 лет с сахарным диабетом 1-го типа авторы пришли к выводу, что для характеристики состояния канальцевой функции почек у детей с сахарным диабетом 1-го типа можно исследовать уровень экскреции цистатина С в моче как ранний маркер повреждения почечной ткани; канальцевую дисфункцию следует диагностировать при экскреции цистатина С выше $21,9 \pm 1,4$ нг/мл (чувствительность 70%, специфичность 60%) [1]. В серии различных исследований у взрослых у больных сахарным диабетом 2 типа показано, что цистатин С и методы определения СКФ на его основе у пациен-

тов с СД являются вполне адекватной оценкой истинной величины данного параметра [9,15,36,37,39]. При этом методы оценки СКФ на основе цистатина С у пациентов с сахарным диабетом обычно показывали существенные преимущества по сравнению со способами, базирующимися на уровне креатининемии. Данное положение не нашло подтверждения лишь в единичных сообщениях: Oddoze C et al. при исследовании 49 пациентов с диабетом, показали, что чувствительность, специфичность и положительные и отрицательные прогностические значения для сывороточного креатинина и сывороточного цистатина С были близки для определений почечной патологии; Li HX и соавторы при исследовании 166 пациентов с ХБП и 91 больных сахарным диабетом 2-го типа пришли к выводу, что уравнения, основанные на цистатине С обеспечивают менее точные результаты, чем MDRD формулы, по крайней мере, у пациентов с сахарным диабетом [30]. Однако есть данные, что способы оценки СКФ на базе цистатина С могут реагировать на повреждение почек даже раньше, чем появляется такой несомненный признак диабетической нефропатии, как микроальбуминурия [8,26]. При диабете такие диагностические возможности цистатина С имеют решающее значение, поскольку они разрешают своевременно начать рено- и кардиопротективную терапию. Успех такого лечения почти исключительно определяется его началом на ранних стадиях диабетической нефропатии.

Выводы

Таким образом, определение концентрации цистатина С является современным методом лабораторной диагностики, позволяющим выявить почечную патологию на ранней стадии. Показатель уровня цистатина С обладает большей стабильностью и статистической достоверностью, по сравнению с другими биохимическими показателями функций почек, а исследование показателей цистатина С в сочетании с показателями креатинина позволяет более полно оценивать фильтрационную функцию почек. Определение уровня цистатина С представляется перспективным, так как при расчете СКФ позволяет оценить функциональное состояние почек. Однако нужно отметить, что для широкого внедрения этого биохимического маркера в медицинскую практику в педиатрии необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством наблюдений среди пациентов детского возраста.

Список литературы

1. Сенаторова А.С. Диагностическая ценность цистатина с в моче у детей с сахарным диабетом 1-го типа как раннего маркера диабетической нефропатии / А.С. Сенаторова, Е.Г. Муратова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – №2. – С.186–189.
2. Смирнов А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология – 2005. Т. 9. №3. – Р.7–15.
3. Смирнов А.В. Превентивный подход в современной нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер, Ф.А. Тугушева // Нефрология – 2004. – Т.8, №3. – С.7–14.
4. Смирнов А.В. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни / А.В. Смирнов, В.М. Седов, Од-Эрдэнэ Лхаахуу, И.Г. Каюков и др // Нефрология – 2006. Т.10, №4. С.7–17.
5. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // Нефрология – 2002. – Т.6, №4. – С.11–17.
6. Beilby J. Comparison of cystatin C and creatinine as predictors of cardiovascular events in a community-based elderly population / J. Beilby, M.L. Divitini, M.W. Knuiman et al // Clin. Chem. – 2010. Vol. 56, №5. – P.799–804.
7. Bell M. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury / M. Bell, F. Granath, J. Martensson et al // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. Vol.24, №10. – P.3096–3102.
8. Borges R.L. Is cystatin C a useful marker in the detection of diabetic kidney disease? / R.L. Borges, A.H. Hirota, B.M. Quinto et al // Nephron. Clin. Pract. – 2010. Vol. 114, №2. – P. 127–134.
9. Chudleigh R.A. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes / R.A. Chudleigh, R.L. Ollerton, G. Dunseath et al // Diabetologia – 2009. Vol. 52, №7. – P.1274–1278.
10. Chung M.Y. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis / M.Y. Chung, D.W. Jun, S.A. Sung // Korean J. Hepatol. – 2010. Vol.16, №3. – P.301–307.
11. Cimerman N. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinase, is elevated in asthmatic patients / N. Cimerman, P.M. Brgurjan, M. Krasovec et al // Clin. Chim. Acta. – 2000. Vol.300. – P.83–95.
12. Dai X. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury / X. Dai, Z. Zeng, C. Fu, S. Zhang, Y. Cai, Z. Chen // Crit. Care. – 2015. Vol.6. – P.19–223.
13. Dharnidharka V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // Am. J. Kidney. Dis. - 2002. Vol.40, №2. – P.221–226.
14. Dzielinska Z. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors / Z. Dzielinska, A. Januszewicz, A. Wiecek et al // Kidney Blood Press. – 2010. Vol.33, №2. – P.139–148.
15. El-Shafey E.M. Is serum cystatin C an accurate endogenous marker of glomerular filtration rate for detection of early renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus? / E.M.El-Shafey, G.F.El-Nagar, M.F. Selim et al // Ren. Fail. – 2009. – Vol.31, №5. – P. 355–359.
16. Endre Z.H. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function / Z.H.Endre, J.W.Pickering, R.J.Walker et al // Kidney Int. – 2011. Vol.79, №10. – P.1119–1130.
17. Filler G. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research / G.Filler, A.Bokenkamp, W.Hofmann et al // Clin. Biochem. – 2005. Vol.38. №1. – P.1–8.

18. Ge C. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome / C. Ge, F. Ren, S. Lu, F. Ji, X. Chen, X. Wu // *Clin Cardiol.* – 2009. Vol.32, №11. – P. 644–648.
19. Gokkusu C.A. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients / C.A.Gokkusu, T.A.Ozden, H.Gul, A.Yildiz // *Clin. Biochem.* – 2004. Vol.37, №2. – P.94–97.
20. Hellerstein S. The ratio of urinary cystatin C to urinary creatinine for detection decreased GFR / S. Hellerstein, M. Berenbom, P. Erwin et al // *Pediatr Nephrol.* – 2004. Vol.19, №5 – P.521–525.
21. Henry R.M. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoom Study / R.M. Henry, P.J. Kostense, G. Bos et al // *Kidney Int.* – 2002. Vol.62. – P.1402–1407.
22. Herget-Rosental S. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C / S. Herget-Rosental, G. Marggraf, J. Husing et al // *Kidney Int.* – 2004. Vol.66, №3. P.1115–1122.
23. Herget-Rosental S. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interference, stability and reference range / S. Herget-Rosental, T. Feldcamp, L. Volbracht, A. Kribben // *Ann. Clin. Biochem.* – 2004. Vol.41, №2. – P.111–118.
24. Herget-Rosental S. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis / S.Herget-Rosental, D.Poppen, J.Husing et al // *Clin. Chem.* – 2004. Vol.50. – P.552–558.
25. Hoke M. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis / M. Hoke, J. Amighi, W. Mlekusch et al // *Stroke* – 2010. Vol. 41, № 4. – P.674–679.
26. Jeon Y.K. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes / Y.K. Jeon, M.R. Kim, J.E. Huh. et.al // *J. Korean. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 258–263.
27. Lassus J. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk / J.Lassus, V.P. Harjola // *Heart Fail. Rev.* – 2012. Vol.17, №2 – P. 251–61.
28. Laterza O.F. Cystatin C: improved estimator of glomerular filtration rate? / O.F. Laterza, C.P. Price, M.G. Scott // *Clin. Chem.* – 2002. Vol.48. – P.669–707.
29. Levey A.S. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto et al // *Kidney Int.* – 2005. – Vol.67, №6. – P. 2089–100.
30. Li H.X. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes / H.X. Li, G.B. Xu, X.J. Wang, X.C. Zhang, J.M. Yang // *Chin. Med. J.* – 2010. – Vol.123, №6. – P.745–751.
31. Majunath G. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community / G.Majunath, H.Tighionart, H.Ibrahim et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. Vol. 41. – P.47–55.
32. Mares J. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics / J. Mares, D. Stejskal, J. Vavrauskova et al // *Biomed. Papers.* – 2003. – Vol. 147, №2. – P. 177–180.
33. McCullough P.A. Cardiorenal syndromes: Pathophysiology to prevention // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – P. 762–590.
34. Mussap M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C / M.Mussap, M.Plebani // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2004. Vol.41, №5. – P.467–550.
35. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification / *Am. J. Kidney. Dis.* – 2002. Vol.39. – P.1–266.
36. Perkins B.A. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study/ B.A. Perkins., R.G. Nelson, B.E. Ostrander, et.al // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. Vol.16. №5. – P. 1404–1412.
37. Pucci L. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients / L. Pucci, S. Triscornia, D. Lucchesi et al // *Clin. Chem.* – 2007. Vol. 53. – P. 480–488.
38. Rifkin D.E. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly / D.E. Rifkin, R. Katz, M. Chonchol, L.F. Fried et al // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. Vol.25. – №5. – P.1560–1567.
39. Rigalleau V. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes / V. Rigalleau, M.C. Beauvieux, F. Le Moigne et al // *Diabetes Metab.* – 2008. Vol. 34. – P. 482–489.
40. Risch L. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients / L. Risch, R. Herklotz, A. Blumberg, A.R. Huber // *Clin. Chem.* – 2001. Vol.47. – P.2055–2059.
41. Rodrigo E. Measurement of renal function in pre-ESRD patients / E. Rodrigo, A.L. Martin de Francisco, R. Escallada et al // *Kidney Int.* – 2002. Vol.61. – P.11–17.
42. Ronco C. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker, I. Anand et al // *Eur. Heart. J.* – 2010. Vol.31, №6. – P.703–711.
43. Shlipak M.G. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly/ M.G.Shlipak, R.Katz, B.Kestenbaum et al // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. Vol. 20, №12 – P. 2625–2630.
44. Stabuc B. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: Use in cancer patients before and during chemotherapy / B. Stabuc, L. Vrhovec, M. Stabuc-Silin, T.E. Cizey // *Clin. Chem.* – 2000. Vol.46, №2. – P.193–197.
45. Takuwa S. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during dehydration / S. Takuwa, Y. Ito, K. Ushijima, K. Uchida // *Pediatr. Int.* – 2002. Vol.44, №1. – P. 28–31.
46. Tkaczyk M. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children/ M. Tkaczyk, M. Nowicki, J. Lukamowicz // *Pediatr. Nephrol.* – 2004. Vol.19, №11. – P.1278–1280.
47. Vanholder R. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. Vol.20, №6 – P.1048–1056.
48. Watanabe S. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension / S.Watanabe, T.Okura, J.Liu et al // *Hypertens. Res.* – 2003. Vol.26, №11. – P.895–899.
49. Yim H. Serum cystatin C and microalbuminuria in burn patients with acute kidney injury / H. Yim, D. Kym, D.K. Seo, J. Yoon, H.T. Yang, J. Lee, Y.S. Cho, J. Hur, W. Chun, S.W. Han // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2015. Vol.45, №6. – P.594–600.
50. Zappitelli M. Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium. Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery / M. Zappitelli, J.H. Greenberg, S.G. Coca, C.D. Krawczeski, S. Li, H.R. Thiessen-Philbrook, M.R. Bennett, P. Devarajan, C.R. Parikh // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol.169, №6. – P.583–91.