



## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИСТАТИНА С В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© О.Б. Главнова, М.И. Ярмолинская, С.В. Суслова, Н.В. Боровик

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Главнова О.Б., Ярмолинская М.И., Суслова С.В., Боровик Н.В. Возможности использования цистатина С в диагностике различных заболеваний // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 4. — С. 40–47. doi: 10.17816/JOWD67440-47

Поступила в редакцию: 28.06.2018

Принята к печати: 27.08.2018

■ Распространенность хронической болезни почек (ХБП) увеличивается во всем мире. ХБП приводит к высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидизации и смертности. Тяжесть ХБП определяется уровнем снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Современные формулы расчета СКФ по уровню сывороточного креатинина дают погрешности, поэтому необходим поиск новых информативных методов оценки СКФ. Ряд работ показал эффективность определения цистатина С в сыворотке крови как более чувствительного показателя снижения СКФ для раннего выявления ренальной патологии. Своевременное обнаружение диабетической нефропатии и назначение терапии (нефропротективной и кардиопротективной) является важной задачей в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В обзоре рассматриваются возможности применения цистатина С в качестве маркера снижения функции почек, диагностики сердечно-сосудистой патологии, а также развития преэклампсии.

■ **Ключевые слова** цистатин С; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; формулы для расчета скорости клубочковой фильтрации; преэклампсия.

## CYSTATIN C POTENTIAL USE IN THE DIAGNOSIS OF VARIOUS DISEASES

© O.B. Glavnova, M.I. Yarmolinskaya, S.V. Syslova, N.V. Borovik

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Glavnova OB, Yarmolinskaya MI, Syslova SV, Borovik NV. Cystatin C potential use in the diagnosis of various diseases. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(4):40-47. doi: 10.17816/JOWD67440-47

Received: 28.06.2018

Accepted: 27.08.2018

■ The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increasing worldwide. It leads to a high risk of cardiovascular disease, early disability and mortality. The severity of CKD is determined by the level of reduction in glomerular filtration rate (GFR). Modern formulas for calculating GFR based on serum creatinine give errors. The search for new informative methods of evaluation of GFR is an urgent task. A number of studies have shown the effectiveness of cystatin C determination in serum as a more sensitive indicator of GFR decline for early detection of renal pathology. The timely detection of diabetic nephropathy and the administration of nephroprotective and cardioprotective therapy is an important task in reducing the risk of cardiovascular disease and mortality. This review article discusses the possibility of using cystatin C as a marker of renal function decline, diagnosis of cardiovascular disease, and the development of preeclampsia.

■ **Keywords:** cystatin C; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; formulas for calculating the glomerular filtration rate; preeclampsia.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) продолжает увеличиваться во всем мире. По частоте встречаемости ХБП можно сопоставить с такими заболеваниями,

как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. ХБП называют повреждение почек, сопровождающееся стойким нарушением структуры и ухудшением функции их в течение

трех и более месяцев и/или стойким снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ):  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение такого же срока [1]. В настоящее время одной из важнейших медицинских проблем представляется проблема своевременной диагностики и лечения заболеваний почек. В связи с этим остается актуальным совершенствование методов исследования и диагностики заболеваний почек, поиск и выделение надежных маркеров, отражающих реálnую функцию.

В 2012 г. эксперты KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) рекомендовали использовать цистатин С как дополнительный к креатинину способ определения фильтрационной функции почек для повышения точности оценки СКФ [2]. Цистатины — новая, относительно недавно открытая группа эндогенных ингибиторов цистеиновых протеаз, биологическая роль которых исследуется в течение последних 20 лет [3, 4]. Основная функция цистатинов — ингибирование цистеиновых протеаз — чрезвычайно важна для регулирования физиологических процессов, связанных с внутри- и внеклеточным протеолизом. Цистатин С — преимущественно внеклеточный (и частично цитоплазматический) низкомолекулярный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, эффективный эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз, относящийся ко второму типу семейства цистатинов [5, 6]. Он синтезируется с постоянной скоростью, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, метаболизируется в почках, но при этом не секретируется их проксимальной канальцевой системой [7–9]. Впервые цистатин был идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи в 1961 г. [10]. В 1984 г. этот белок получил новое название — цистатин С и был обнаружен во всех биологических жидкостях у человека [11]. Наиболее высокая концентрация цистатина С отмечена в спинномозговой жидкости (приблизительно в 5,5 раза выше, чем в сыворотке), менее значительная — в сыворотке крови и существенно более низкая — в моче и других биологических жидкостях (слезе, слюнной жидкости, грудном молоке) [12, 13]. В тканях высокая концентрация этого ингибитора обнаружена в головном мозге [14]. Клеточные функции цистатина С исследованы недостаточно и являются предметом интенсивного изучения. Известно, что цистатин С участвует в регуляции деградации белков внеклеточного матрикса, процессинге и презентации антигена, процессов клеточной дифференцировки и пролиферации, старения [15–17].

Многочисленные исследования показали, что цистатин С: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, и поступает в кровь; 2) полностью (100 %) фильтруется в клубочках; 3) полностью (100 %) метаболизируется в проксимальных канальцах и ими не секретируется [18]. Следует отметить, что концентрация цистатина С в крови, в отличие от креатинина, одинакова у мужчин, женщин и детей и почти не зависит от мышечной массы, возраста, пола, этнической принадлежности, особенностей питания, физической активности [19, 20]. Однако имеются противоположные данные, что индекс массы тела может влиять на уровень цистатина С [21, 22]. В исследовании Munther et al. проанализировано 5083 человека в возрасте от 20 до 39 лет без сахарного диабета, артериальной гипертензии, нарушения функции почек. В данной работе показана положительная корреляция между уровнем цистатина С и количеством жировой ткани. Повышение уровня цистатина С наблюдалось у 9,6 % пациентов с нормальным весом, у 12,9 % — с избыточным весом, при ожирении 1-й степени — у 17,4 % обследованных и при ожирении 2-й и 3-й степеней в 21,5 % случаев [23]. Также имеются сведения, что на уровень цистатина С может влиять возраст, курение, применение глюкокортикоидов, иммуносупрессоров и противоопухолевых препаратов [24–26]. Кроме того, цистатин С не проходит через плаценту и возможно его внутриутробное и неонатальное измерение. Референтные значения s-цистатина С (мг/л) у мужчин составили 0,50–0,96; у женщин — 0,57–0,96; у детей до 1 мес. — 1,37–1,89; у детей от 1 до 12 мес. — 0,73–1,17; у детей после 1 года — 0,51–0,95 [27].

Однократное определение уровня цистатина С в сыворотке позволяет вычислить скорость клубочковой фильтрации. Было замечено, что чем тяжелее почечная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. В проведенных исследованиях было сделано предположение, что уровень цистатина С существенно возрастает уже на ранних стадиях нарушения функции почек в отличие от креатинина [28, 29]. Так, функция почек может оказаться сниженной (более чем на 50 %) к тому моменту, когда уровень креатинина только превысит верхнюю границу нормы.

Данные сравнительного анализа зависимости сывороточного уровня цистатина С от показателей СКФ позволили внедрить в клиническую практику формулу для расчета СКФ с использованием цистатина С. Большинство работ демонстрирует достоверно более высокую значимость цистатина С как маркера функции почек, особенно при начальных проявлениях почечной недостаточности. Наиболее часто для вычисления СКФ применяют уравнение Кокрофта – Гаулта (Cockcroft-Gault) и уравнение MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [30, 31]. За последние годы появился и ряд новых расчетных формул СКФ с учетом содержания цистатина С в сыворотке крови. Однако они достаточно сложны для использования в рутинной практике. Например:

$$\begin{aligned} \text{СКФ} &= 84,69 \times \text{ЦсС (мл/л)}^{-1,680} \times \\ &\times 1,387 \text{ при расчете у детей (Grubb A., 2005);} \\ \text{СКФ} &= 99,43 \cdot \text{ЦсС (мг/л)}^{-1,5837} \text{ (Larsson A., 2009);} \\ \text{СКФ} &= -4,32 + 85/\text{ЦсС (мл/л)} \text{ (Perkins B., 2005);} \\ \text{СКФ} &= 39,1 \times [\text{рост/креатинин (мг/дл)}]^{0,516} \times \\ &\times [1,8/\text{цистатин С (мг/л)}]^{0,294} \times \\ &\times [30/\text{мочевина крови (мг/дл)}]^{0,169} \times (\text{рост}/1,4)^{0,188} \\ &\text{(Schwartz G., 2009) [32, 33].} \end{aligned}$$

Таким образом, однократное измерение цистатина С позволяет рассчитать СКФ согласно разработанным формулам, наиболее часто из которых используют формулу Хоука (Hoek): СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) = 80,35/цистатин С (мг/л) – 4,32 [33]. В клинических практических рекомендациях (KDIGO, 2012) СКФ рекомендуется рассчитывать по уровню цистатина С в ситуации, когда требуется подтверждение диагноза ХБП. И хотя для первичной оценки функции почек предлагается рассчитывать СКФ по креатинину, что обусловлено экономическими аспектами и доступностью метода, цистатин С расценивается как альтернативный эндогенный маркер фильтрационной функции почек. При расчете СКФ эксперты KDIGO рекомендуют использовать формулы СКД-ЕРІкр и СКД-ЕРІцис и обобщенную формулу СКД-ЕРІкр-цис [34].

**Формула СКД-ЕРІ (2012)**, основанная на определении уровня цистатина С:

$$\begin{aligned} &133 \cdot \text{мин (СЦис-С/0,8, 1)}^{-0,499} \times \\ &\times \text{макс (СЦис-С/0,8, 1)}^{-1,328} \cdot 0,996^{\text{Возраст}} \\ &[\times 0,932 \text{ для женщин}], \end{aligned}$$

где СЦис-С — концентрация цистатина С в сыворотке крови (в мг/л); мин — минимальное

значение СЦис-С/0,8 или 1; макс — максимальное значение СЦис-С/0,8 или 1.

**Формула СКД-ЕРІ (2009)**, основанная на определении уровня креатинина:

$$\begin{aligned} &141 \cdot \text{мин (СКр/к, 1)} \alpha \cdot \text{макс (СКр/к, 1)}^{-1,209} \times \\ &\times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}] \\ &[\times 1,159 \text{ для представителей негроидной расы}], \end{aligned}$$

где СКр — концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл); к — коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин; α — коэффициент, равный –0,329 для женщин и –0,411 для мужчин; мин — минимальное значение СКр/к или 1; макс — максимальное значение СКр/к или 1.

**Формула СКД-ЕРІ (2012)**, основанная на определении уровней креатинина и цистатина С:

$$\begin{aligned} &135 \cdot \text{мин (СКр/к, 1)} \alpha \cdot \text{макс (СКр/к, 1)}^{-0,601} \times \\ &\times \text{мин (СЦис-С/0,8, 1)}^{-0,375} \times \\ &\times \text{макс (СЦис-С/0,8, 1)}^{-0,711} \cdot 0,995^{\text{Возраст}} \\ &[\times 0,969 \text{ для женщин}] \\ &[\times 1,08 \text{ для лиц негроидной расы}], \end{aligned}$$

где СКр — концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл); СЦис-С — концентрация цистатина С в сыворотке крови (в мг/л); к — коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин; α — коэффициент, равный –0,248 для женщин и –0,207 для мужчин; мин (СКр/к, 1) — минимальное значение СКр/к или 1; макс (СКр/к, 1) — максимальное значение СКр/к или 1; мин (СЦис-С/0,8, 1) — минимальное значение СЦис-С/0,8 или 1; макс (СЦис-С/0,8, 1) — максимальное значение СЦис-С/0,8 или 1.

В настоящее время интенсивно изучается биологическая роль цистатина С в норме и при ряде заболеваний человека, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

### **Цистатин С и сахарный диабет**

Поражение почек у больных сахарным диабетом является одной из основных причин развития хронической почечной недостаточности, приводящей к необходимости проведения заместительной почечной терапии. По данным ВОЗ, число больных диабетом в 2014 г. достигло 422 миллионов, что составляет 8,5 % взрослого населения. В России в 2000–2010 гг. в рамках подпрограммы «Сахарный диабет», Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера»

оценивалась распространенность диабетической нефропатии среди пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. В результате исследования получены данные о выявлении диабетической нефропатии у 43 % пациентов, что в 2–4 раза превышало зарегистрированную по данным локальных регистров больных СД [35]. Ранняя диагностика повреждения почек и своевременно начатое лечение крайне важны для профилактики прогрессирования нефропатии.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом (2015) стадию почечной патологии определяют по величине СКФ и уровню экскреции альбумина. Измерение СКФ с помощью экзогенных маркеров фильтрации (йотамалата, инулина, йогексола,  $^{51}\text{Cr}$ -ЭДТА) хотя и является наиболее точным, малоприменимо в широкой клинической практике. Чаще используют методы расчета СКФ по уровню креатинина крови (формулы Кокрофта – Гаулта, MDRD, СКД-ЕРІ, проба Реберга – Тареева). Погрешность измерения СКФ по креатинину связана с тем, что уровень креатинина зависит от пола, возраста, количества мышечной массы, особенностей питания (вегетарианство, употребление пищевых добавок), приема некоторых лекарственных средств (циметидин, триметоприм). Кроме того, из-за компенсаторного усиления секреции креатинина при снижении клубочковой фильтрации возможно искажение оценки функции почек.

В настоящее время продолжается поиск предикторов диабетической нефропатии, позволяющих выявить повреждение почек на ранней стадии.

Для раннего выявления ХБП вследствие диабетической нефропатии, а также ее прогрессирования в ряде работ исследовалась возможность определения уровня цистатина С в сыворотке крови, в моче, а также расчета скорости клубочковой фильтрации на основе цистатина С. В метаанализе 9 работ, включающем 1417 пациентов, показана эффективность использования исследования уровня сывороточного цистатина С для ранней диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. В данных работах сывороточный цистатин С и СКФ рассчитывали по  $^{51}\text{Cr}$ -ЭДТА, креатинину или  $^{99\text{mTc}}$ -ДТПА. Результаты показали, что суммарная чувствительность и специфич-

ность сывороточного цистатина С для выявления диабетической нефропатии составила 0,88 и 0,85 соответственно. И все же разнородность сравниваемых групп пациентов (пациенты с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, а также без нарушений углеводного обмена), отсутствие расчета скорости клубочковой фильтрации по цистатину С не позволяют уверенно полагаться на полученные результаты [36]. М. Mussap, Fioretto et al. оценивали концентрации креатинина и цистатина С в сыворотке крови, рассчитывали СКФ по формуле Кокрофта – Гаулта и по клиренсу  $^{51}\text{Cr}$ -ЭДТА, а также определяли микроальбуминурию у 52 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В результате исследования был сделан вывод о том, что уровень цистатина С служит более ранним маркером снижения СКФ по сравнению с креатинином, не зависящим от пола и возраста пациента [37]. В работе «Предикторы диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа», включающей исследование 57 пациентов, показано, что определение сывороточного уровня цистатина С с расчетом СКФ по формулам СКД-ЕРІcys, СКД-ЕРІcreat-cys, в дополнении к расчету СКФ по креатинину СКД-ЕРІ, повышает надежность диагностики диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа [38]. Кроме того, существуют данные о том, что повышение уровня цистатина С позволяет обнаружить поражение почек до появления микроальбуминурии. Так, в работе М. Takir et al., включающей 78 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, установлено повышение сывороточного цистатина С в группе пациентов со снижением СКФ и без микроальбуминурии [39].

Немаловажным аспектом является оценка риска прогрессирования поражения почек. В ряде работ продемонстрировано, что цистатин С и расчет СКФ по цистатину дает возможность надежно мониторировать состояние функции почек. Показана положительная корреляция между уровнем сывороточного цистатина С и альбуминурией в исследовании, в которое вошли 180 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [40]. О преимуществах использования уровня сывороточного цистатина С как маркера прогрессирования диабетической нефропатии по сравнению с уровнем сывороточного креатинина и СКФ, измеренной с использованием йотамалата, сообщили авторы исследования, включавшего 234 пациента с сахарным диабетом 2-го типа [41].



Однако существуют работы, в которых авторы отмечают недостаточную точность расчета СКФ по цистатину С. В исследовании, включавшем 84 пациента с СД 2-го типа и 100 здоровых людей, сравнивали расчет СКФ по  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  и формулам СКД-ЕРІ по креатинину, цистатину С и объединенной формуле. Как у здоровых людей, так и у пациентов с СД 2-го типа использование формул с цистатином С не повысило точность оценки СКФ, особенно при нормальных и повышенных ее значениях [42]. В некоторых работах продемонстрировано, что повышение концентрации цистатина С в моче также может быть полезно для диагностики нефропатии. В исследовании, в которое было включено 146 больных сахарным диабетом 2-го типа и 30 здоровых человек, выявлена положительная корреляция между соотношением альбумин/креатинин и уровнем цистатина С в моче, а также увеличение концентрации цистатина С у пациентов с нормоальбуминурией [43]. Полученные результаты несколько противоречивы, что, возможно, связано с использованием различных формул для подсчета СКФ, включением в исследование разнородных групп пациентов и с небольшой выборкой больных. Учитывая противоречивость имеющихся данных, требуется дальнейшее изучение возможности использования определения цистатина С в качестве маркера диабетической нефропатии.

### **Цистатин С и сердечно-сосудистые заболевания**

Снижение СКФ является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и кардиоваскулярной смертности. Впервые о наличии взаимосвязи между сывороточным цистатином С и развитием сердечной недостаточности (СН) в общей популяции сообщили M.J. Sarnak et al. на основе материалов исследования Cardiovascular Health Study [44, 45]. У больных с острым инфарктом миокарда концентрация цистатина С в плазме крови оказалась значимо выше, чем у пациентов со стабильной или нестабильной стенокардией. Кроме того, при дальнейшем наблюдении в течение 6 месяцев развитие сердечно-сосудистых осложнений ассоциировалось с более высокими плазматическими уровнями цистатина С. Отмечается также, что у пожилых больных независимо от наличия или отсутствия ХБП цистатин С является биомаркером повышенного

риска развития сердечно-сосудистых событий и отражает тяжесть коронарной болезни сердца [46, 47]. Отдельные исследования показали непосредственную связь цистатина С и артериальной гипертензии. У пациентов с ишемической болезнью сердца обнаружена линейная связь между уровнем цистатина С и значениями систолического артериального давления даже у пациентов с нормальной функцией почек. Также установлена связь сывороточного цистатина С с гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией левого желудочка.

### **Цистатин С и патология беременности**

Высокий уровень экспрессии мРНК цистатина С в клетках вневорсинчатых трофобластов базальной зоны свидетельствует о роли цистатина С в регуляции активности протеаз при плацентации. Экспрессия и секреция цистатина С в плаценте может быть связана с повышением уровня материнского цистатина С, наблюдаемым при преэклампсии беременных [48]. Так, в рамках исследования SCOPE, которое включало 3940 беременных, было выявлено, что у женщин с нормальным индексом массы тела риск развития преэклампсии ассоциирован с более высоким уровнем цистатина С на 14–16-й неделе гестации [49]. В исследовании N. Franceschini et al. [50] была предложена математическая модель исхода беременности в зависимости от концентрации в материнской крови уровня цистатина С. Показано, что более высокий уровень цистатина С является предиктором развития преэклампсии вне зависимости от наличия других факторов риска у беременных, таких как ожирение, возраст матери, сахарный диабет, заболевание почек и т. д. Риск развития преэклампсии в 12 раз выше при более высоких значениях цистатина С в первом триместре беременности (четвертый квартиль) по сравнению с более низкими значениями цистатина С (первый квартиль) [50].

### **Цистатин С и онкологические заболевания**

Отмечено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями уровень сывороточного цистатина С коррелирует с прогрессированием заболевания, а не только с клубочковой скоростью фильтрации [51]. Повышение его содержания в сыворотке крови и в тканях опухоли обнаружено у больных раком прямой кишки [52], неходжкинской В-клеточной лимфомой [53], раком молочной железы и яичников [54].

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время в Российской Федерации определение уровня цистатина С не имеет широкого применения в клинической практике. Данный показатель может служить дополнительным маркером патологии функции почек, заболеваний сердечно-сосудистой системы и требует дальнейшего изучения в связи с недостаточным количеством исследований и отсутствием стандартизированных методик определения цистатина С.

## Литература

1. Швецова М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.В. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей / Под ред. Е.М. Шиловой. — М., 2012. [Shvetsov MY, Bobkova IN, Kolina IB, Kamyshova EV. Ed by E.M. Shilov. Khronicheskaya bolezn' почек i nefroprotektivnaya terapiya: metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey. Moscow; 2012. (In Russ.)]
2. Abboud O, Adler S, Bertram K. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
3. Короленко Т.А., Филатова Т.Г., Черканова М.С., и др. Цистатины: регуляция цистеиновых протеаз и нарушения при опухолевых и воспалительных заболеваниях // Биомедицинская химия. — 2008. — Т. 54. — № 2. — С. 210–217. [Korolenko TA, Filatova TG, Cherkanova MS, et al. Cystatins: cysteine proteases regulation and disturbances in tumors and inflammation. *Biomed Khim.* 2008;54(2):210-217. (In Russ.)]
4. Короленко Т.А. Цистатины — биологическая роль и нарушения в патологии // Вестник РАМН. — 2008. — № 4. — С. 43–47. [Korolenko TA. Cystatins: biological role and changes in pathology. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2008;(4):43-47. (In Russ.)]
5. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004;41(5-6):467-550. doi: 10.1080/10408360490504934.
6. Mares J, Stejskal D, Vavrouskova J, et al. Use of Cystatin C Determination in Clinical Diagnostics. *Biomedical Papers.* 2003;147(2):177-180. doi: 10.5507/bp.2003.025.
7. Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(12):677-689. doi: 10.1038/nrneph.2009.173.
8. Brown WM, Dziegielewska KM. Friends and relations of the cystatin superfamily — new members and their evolution. *Protein Sci.* 1997;6(1):5-12. doi: 10.1002/pro.5560060102.
9. Hall A, Håkansson K, Mason RW, et al. Structural Basis for the Biological Specificity of Cystatin C. *J Biol Chem.* 1995;270(10):5115-5121. doi: 10.1074/jbc.270.10.5115.
10. 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;70(1):10-17.
11. Shlipak MG. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(4):188-189. doi: 10.1038/ncpneph0404.
12. Turk V. Cystatins: Biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front Biosci.* 2008;(13):5406. doi: 10.2741/3089.
13. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;41(5-6):467-550. doi: 10.1080/10408360490504934.
14. Abrahamson M, Dalbøge H, Olafsson I, et al. Efficient production of native, biologically active human cystatin C by *Escherichia coli*. *FEBS Lett.* 1988;236(1):14-18. doi: 10.1016/0014-5793(88)80276-x.
15. Finney H, Newman DJ, Gruber W, et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997;43(6 Pt 1):1016-1022.
16. Kato T, Heike T, Okawa K, et al. A neurosphere-derived factor, cystatin C, supports differentiation of ES cells into neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(15):6019-6024. doi: 10.1073/pnas.0509789103.
17. Дилакян Э.А., Цветкова И.В. Лизосомные цистеиновые протеиназы при неопластической трансформации // Биомедицинская химия. — 2005. — Т. 51. — № 5. — С. 485–500. [Dilakyan EA, Tsvetkova IV. Lysosomal cyteine proteinases at neoplastic transformation. *Biomed Khim.* 2005;51(5):485-500. (In Russ.)]
18. Hall A, Håkansson K, Mason RW, et al. Structural Basis for the Biological Specificity of Cystatin C. *J Biol Chem.* 1995;270(10):5115-5121. doi: 10.1074/jbc.270.10.5115.
19. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(1):254-261. doi: 10.1681/ASN.2005050545.
20. Randers E, Kristensen H, Erlandsen EJ, Danielsen S. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;58(7):585-592. doi: 10.1080/00365519850186210.
21. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009;75(6):652-660. doi: 10.1038/ki.2008.638.
22. Wasén E, Isoaho R, Mattila K, et al. Serum cystatin C in the aged: relationships with health status. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(1):36-43. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00406-2.
23. Muntner P, Winston J, Uribarri J, et al. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. *Am J Med.* 2008;121(4):341-348. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.003.
24. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem.* 2001;47(11):2055-2059.

25. Cimerman N, Brguljan PM, Krašovec M, et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*. 2000;300(1-2):83-95. doi: 10.1016/S0009-8981(00)00298-9.
26. Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995;55(7):617-623. doi: 10.3109/00365519509110261.
27. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):595-603. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027.
28. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1):79-83. doi: 10.1053/ajkd.2001.20628.
29. Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1855-1862. doi: 10.1093/ndt/gfl073.
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580.
31. Levey AS. A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
32. Grubb A, Bjork J, Lindstrom 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;65(2):153-162. doi: 10.1080/00365510510013596.
33. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637. doi: 10.1681/ASN.2008030287.
34. Akbari A, Clase CM, Acott P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):177-205. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.013.
35. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. — 2011. — Т. 14. — № 1. — С. 81–90. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IY, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):81-90. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-6254.
36. Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(6):919-928. doi: 10.1159/000452593.
37. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002;61(4):1453-1461. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00253.x.
38. Каплян М.В., Ворохобина Н.В., Ряснянский В.Ю. Предикторы диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2016. — Т. 8. — № 2. — С. 38–43. [Kaplanyan MV, Vorohobina NV, Rysnyanskiy VY. The predictors of the diabetic nephropathy with 1 type diabetic patients. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(2):38-43. (In Russ.)]
39. Takir M, Unal AD, Kostek O, et al. Cystatin-C and TGF-beta levels in patients with diabetic nephropathy. *Nefrologia*. 2016;36(6):653-659. doi: 10.1016/j.nefro.2016.06.011.
40. Siddiqi Z, Karoli R, Kaul A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy. *Ann Afr Med*. 2017;16(3):101-106. doi: 10.4103/aam.aam\_12\_17.
41. Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, et al. Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):33-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.044.
42. Machado JD, Camargo EG, Boff R, et al. Combined creatinine-cystatin C CKD-EPI equation significantly underestimates measured glomerular filtration rate in people with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2018;53:43-48. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.01.005.
43. Zeng X-F, Lu D-X, Li J-M, et al. Performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, clusterin, and cystatin C in predicting diabetic kidney disease and diabetic microalbuminuria: a consecutive cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1). doi: 10.1186/s12882-017-0620-8.
44. Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, et al. Plasma Cystatin C Concentration Reflects the Severity of Coronary Artery Disease in Patients without Chronic Kidney Disease. *Circ J*. 2010;74(11):2441-2447. doi: 10.1253/circj.CJ-10-0158.
45. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C Concentration as a Risk Factor for Heart Failure in Older Adults. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):497. doi: 10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00008.
46. Monteiro Junior Fd, Ferreira PA, Nunes JA, et al. Correlation between serum cystatin C and markers of subclinical atherosclerosis in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(4):899-906. doi: 10.1590/S0066-782X2012005000083.
47. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Cystatin C, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction: data from the Heart and Soul Study. *J Card Fail*. 2006;12(8):601-607. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.07.005.
48. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(3):189-195. doi: 10.1093/molehr/gal111.
49. Vieira MC, Poston L, Fyfe E, et al. Clinical and biochemical factors associated with preeclampsia in women with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(2):460-467. doi: 10.1002/oby.21715.

50. Franceschini N, Qiu C, Barrow DA, Williams MA. Cystatin C and preeclampsia: a case control study. *Ren Fail.* 2008;30(1):89-95. doi: 10.1080/08860220701742229.
51. Kos J, Lah TT. Cysteine proteinases and their endogenous inhibitors: target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (review). *Oncol Rep.* 1998. doi: 10.3892/or.5.6.1349.
52. Yoneda K, Iida H, Endo H, et al. Identification of Cystatin SN as a novel tumor marker for colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2009;35(01). doi: 10.3892/ijo\_00000310.
53. Mulaomerovic A, Halilbasic A, Cickusic E, et al. Cystatin C as a potential marker for relapse in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Lett.* 2007;248(2):192-197. doi: 10.1016/j.canlet.2006.07.004.
54. 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;92(3):881-886. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.017.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Ольга Борисовна Главнова — врач-эндокринолог.  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.  
**E-mail:** o.glavnova@mail.ru.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.  
**E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Светлана Валерьевна Сулова — врач-эндокринолог.  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.  
**E-mail:** sv07s@mail.ru.

Наталья Викторовна Боровик — канд. мед. наук, врач-эндокринолог. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.

Olga B. Glavnova — MD, Endocrinologist Dr. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** o.glavnova@mail.ru.

Mariya I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of Endocrinology of Reproduction, the Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Svetlana V. Suslova — MD, Endocrinologist Dr. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** sv07s@mail.ru.

Natalya V. Borovik — MD, PhD, Endocrinologist Dr. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.