

ПОИСК НОВЫХ МАРКЕРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ

© А.М. Худовекова¹, Е.В. Мозговая¹, Л.А. Понамарева², Ж.Н. Тумасова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Худовекова А.М., Мозговая Е.В., Понамарева Л.А., Тумасова Ж.Н. Поиск новых маркеров функционального состояния почек у беременных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 3. – С. 27–32. <https://doi.org/10.17816/JOWD69327-32>

Поступила: 15.04.2020

Одобрена: 25.05.2020

Принята: 08.06.2020

■ За последние несколько лет большими темпами увеличивается распространенность хронической болезни почек у беременных. Это является одной из важнейших проблем акушерства, урологии и нефрологии. Тяжесть заболевания оценивают по снижению скорости клубочковой фильтрации. Однако современные формулы скорости клубочковой фильтрации дают погрешности, поэтому необходим поиск новых маркеров функционального состояния почек у беременных. Принято считать, что элиминация цистатина С из циркуляции более чем на 99 % осуществляется почками. В интактном виде его молекула, как полагают, не подвергается ни канальцевой реабсорбции, ни секреции. В этом смысле цистатин С может считаться если не идеальным, то очень близким к нему маркером скорости клубочковой фильтрации. В данной статье рассмотрены возможности применения цистатина С в качестве маркера функционального состояния почек у беременных.

■ **Ключевые слова:** цистатин С; почки; хроническая болезнь почек; беременность; пиелонефрит; инфекции мочевыводящих путей.

SEARCH FOR NEW DIAGNOSTIC MARKERS OF RENAL FUNCTION IN PREGNANT WOMEN

© А.М. Khudovekova¹, E.V. Mozgovaya¹, L.A. Ponamaryova², Zh.N. Tumasova¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Khudovekova AM, Mozgovaya EV, Ponamaryova LA, Tumasova ZhN. Search for new diagnostic markers of renal function in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(3):27-32. <https://doi.org/10.17816/JOWD69327-32>

Received: April 15, 2020

Revised: May 25, 2020

Accepted: June 8, 2020

■ Over the past few years, the prevalence of chronic kidney disease in pregnant women has been increasing rapidly, which is one of the most important problems of obstetrics, urology, and nephrology. The severity of the disease is assessed by a decrease in glomerular filtration rate (GFR). However, modern formulas of GFR give errors, therefore, it is necessary to search for new diagnostic markers of renal function in pregnant women. It is believed that elimination of cystatin C from the circulation by more than 99% is carried out by the kidneys. In an intact form, this molecule is not thought to undergo either tubular reabsorption or secretion. In this sense, cystatin C can be considered an almost ideal marker of GFR. This article discusses the possibilities of using cystatin C as a marker of renal function in pregnant women.

■ **Keywords:** cystatin C; kidney; chronic kidney disease; pregnancy; pyelonephritis; urinary tract infections.

В последние годы во всем мире ведется активный поиск простых и точных биомаркеров функционального состояния почек у беременных. Это обусловлено распространением заболеваний нефрологического профиля, которые занимают второе место по частоте встречаемости в структуре экстрагенитальной патологии и часто отличаются бессимптомным и/или малосимптомным течением, впервые манифестируя во время беременности или способствуя развитию таких тяжелых осложнений, как преждевременные роды, преэклампсия/эклампсия, рождение маловесных детей и др. [1].

Пиелонефрит — одно из частых заболеваний почек у беременных. Пиелонефрит представляет собой воспалительный процесс в почке с преимущественным поражением интерстициальной ткани, обусловленный специфической бактериальной инфекцией, с вовлечением лоханок и чашечек [2].

Для диагностики почечной патологии важными являются определение содержания общего белка и белковых фракций, холестерина, электролитов в крови, кислотно-основного состояния, азотемии, а также проведение ультразвукового исследования. При биохимическом исследовании крови выявляют гипопроотеинемию и диспротеинемию за счет уменьшения содержания альбуминов и нарастания уровня глобулинов, отмечают кратковременное и умеренное увеличение концентрации мочевины и креатинина, свидетельствующее о нарушении функции почек [3].

«Золотым стандартом» определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является клиренсовый метод. Однако в клинической практике с этой целью используют специальные формулы, основанные, в частности, на определении концентрации креатинина в сыворотке крови, поскольку это исключает организационные трудности и технические погрешности, связанные со сбором суточной мочи [4].

Источниками ошибок при определении СКФ по уровню креатинина могут являться нестандартные размеры тела, особенности питания (высокобелковая диета, креатинсодержащие пищевые добавки), выраженный дефицит массы тела или ожирения (индекс массы тела (ИМС) <15 и >40 кг/м²), изменения мышечной ткани, беременность, прием лекарственных средств (триметоприм, циметидин, фенофибрат), аналитические погрешности, вызванные эффектами кетонов, билирубина и других молекул [5, 6]. В связи с этим продолжается поиск новых

маркеров, способных повысить точность диагностики функционального состояния почек у беременных.

В качестве эндогенного маркера для определения СКФ предложен цистатин С. Цистатин С — основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 260 Да. Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащим ко второму типу суперсемейства цистатинов. Структура гена цистатина С и его промотора определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ [7].

Постоянство продукции предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. В силу этих обстоятельств продукция цистатина С считается мало зависящей от воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма [8]. Цистатин С оказывает выраженный ингибирующий эффект на цистеиновые протеиназы, сходные с папаином или катепсинами В, Н и L.

Многочисленные исследования показали, что цистатин С с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, и поступает в кровь; полностью (100 %) фильтруется в клубочках; полностью (100 %) метаболизируется в проксимальных канальцах и ими не секретируется.

Таким образом, сывороточные уровни цистатина С обусловлены:

- 1) постоянной скоростью его синтеза, практически не зависящей от возраста, пола, массы тела;
- 2) постоянной скоростью его выведения из организма, которая зависит от:
 - а) преимущественно от ренальных функций;
 - б) наличия ренальной патологии, ухудшающей ренальные функции.

Кроме того, цистатин С не проходит через плаценту, и возможно его внутриутробное и неонатальное измерение [9].

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью специальных формул рассчитывать значения СКФ [10].

Многочисленно продемонстрировано, что цистатин С — более чувствительный маркер ренальной функции, чем креатинин, особенно в случаях умеренного снижения СКФ, происходящего в так называемой слепой зоне креатинина (creatinine blind area) в диапазоне от

90 до 60 мл/мин на 1,73 м². В этом диапазоне пропорциональности между креатинином и истинными значениями СКФ, определяемыми по экзогенному маркеру, нет. Метаанализ, обобщающий данные 46 статей и 8 отчетов, содержащих результаты наблюдений около 4500 пациентов и лиц контрольных групп, показал, что цистатин С дает более точное приближение к реальным значениям СКФ, чем креатинин. Так, коэффициент корреляции концентрации цистатина С с реально измеренными значениями СКФ составлял 0,92 против 0,74 для креатинина. Значения анализа Area Under Curve (AUC) и кривой receiver operating characteristic (ROC) для цистатина С составляли 0,93 против 0,84 для креатинина.

В итоге однократное измерение сывороточного цистатина С позволяет рассчитывать СКФ согласно разработанным формулам, наиболее часто из которых применяют формулу Хоука (Hoek):

$$\begin{aligned} \text{СКФ (мл/мин на 1,73 м}^2\text{)} &= \\ &= 80,35/\text{цистатин С (мг/л)} - 4,32. \end{aligned}$$

При определении уровня цистатина С могут быть использованы два иммунохимических метода: турбидиметрический (анализ проводят на обычных клинических биохимических анализаторах) и, более точный, нефелометрический, для которого необходимо специальное оборудование [11].

Референтные уровни цистатина С (мг/л): мужчины — 0,50–0,96; женщины — 0,57–0,96; дети до 1 мес. — 1,37–1,89; дети от 1 до 12 мес. — 0,73–1,17; дети после 1 года — 0,51–0,95 [10].

В 2012 г. эксперты KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) рекомендовали использовать уровень цистатина С как дополнительный показатель помимо уровня креатинина с целью более точного определения СКФ и оценки фильтрационной функции почек [12].

Поскольку значения цистатина С практически не зависят от массы тела, пола, физической активности, диеты, применение его в качестве маркера функционального состояния почек у беременных крайне желательно. В научной литературе представлены работы, посвященные значениям цистатина С у беременных, но их результаты противоречивы.

В ходе различных исследований было показано, что с увеличением срока беременности значения цистатина С повышались. Этот тренд повторялся в каждой группе беременных как с пиелонефритом, так и без него. Статистически

значимые отличия были обнаружены между I и II триместрами, а также между I и III триместрами. Третий триместр сопровождается статистически значимым повышением значений цистатина С вне зависимости от наличия инфекций мочевыводящих путей (ИМП).

Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении, что при нормально развивающейся беременности более высокие значения цистатина С диагностируют в III триместре. Повышение его содержания при физиологической беременности связано с гиперфильтрацией. Необходимы крупные исследования значений цистатина С в сыворотке крови и в моче у беременных с ИМП, в том числе с высокой степенью активности воспалительной реакции.

В результате проведенного в 2016 г. исследования было установлено, что для беременных характерно увеличение содержания цистатина С в моче в I триместре. Получен референтный интервал цистатина С в моче для беременных, равный 0,17–0,25 мг/л. Следует отметить, что выдвинутая гипотеза о повышении уровня цистатина С в моче беременных с преэклампсией не оправдалась [11].

Необходимость исследования уровней цистатина С при пиелонефрите обусловлена тем, что при наличии инфекций нижних мочевыводящих путей риск развития пиелонефрита на протяжении всей беременности достигает 40 %, а риск развития неблагоприятных исходов при развитии пиелонефрита как для матери, так и для плода в 2 раза выше, чем при остальных ИМП.

Цель исследования — изучить возможность применения сывороточного цистатина С в качестве биологического маркера пиелонефрита у беременных.

Материалы исследования

В исследование включены 87 беременных с ИМП, из которых 27 (31,01 %) пациенткам установлен диагноз бессимптомной бактериурии, острого цистита (инфекция нижних мочевыводящих путей), а 60 (68,97 %) — гестационного пиелонефрита или хронического пиелонефрита в стадии обострения (инфекция верхних мочевыводящих путей).

Всем беременным на первичном этапе определяли сывороточную концентрацию цистатина С в крови. Критерии включения: беременные III триместра, возраст от 18 до 40 лет. Критерии исключения: наличие сахарного диабета, преэклампсии (в том числе в анамнезе),

осложненная инфекция мочевыводящих путей, требующая хирургического вмешательства (выраженный гидронефроз, гнойные образования в мочевыводящих путях), аутоиммунные заболевания любой локализации.

После обработки данных беременные были разделены на три группы (А, В, С). Группу А составили 27 беременных (срок гестации — 30–37 нед.) с инфекцией нижних мочевыводящих путей, которым проводили стандартную терапию с применением антибактериальных препаратов, растительных уросептиков. В группу В вошли 30 беременных (срок гестации — 29–37 нед.) с инфекцией верхних мочевыводящих путей, которые получали комбинированное лечение с применением антибактериальной терапии, растительных уросептиков и иммуномодулирующего препарата Вобэнзим®. В группу С вошли 30 беременных (срок гестации — 28–37 нед.) с инфекцией верхних мочевыводящих путей, которым проводили стандартную терапию с использованием антибактериальных препаратов, растительных уросептиков без иммуномодулирующего препарата. Наряду с общеклиническим обследованием применяли культуральный метод выделения микроорганизмов с учетом чувствительности к антибиотикам. У всех пациенток оценивали количество дней от появления симптомов, отсутствие или количество рецидивов за последние 6 мес., наличие возбудителей ИМП по результатам посева мочи. Сывороточную концентрацию цистатина С в крови определяли до и после терапии на биохимическом анализаторе UniCel DxС 600 Synchron Clinical System фирмы Beckman Coulter при помощи диагностического набора фирмы Audit Diagnostics. Все исследования выполняли на базе ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О. Отта».

Составление специальных диаграмм, электронных таблиц и оформление, и статистическую обработку материала проводили на ЭВМ с помощью программного пакета Microsoft Office 2016 с использованием программы STASTICA 10.0. Значения ($p < 0,05$) считали статистически значимыми.

Взаимодействие нескольких факторов при анализе изменений исследуемых показателей оценивали с использованием двукратного дисперсного анализа. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены как среднееарифметическое (M) \pm стандартное отклонение (sd). Медианы [25–75-й перцентили] использовали, когда нормальное распределение отсутствовало.

Для оценки нормальности распределения был использован критерий Шапиро – Уилка. В связи с ненормальным распределением в большинстве групп были применены методы непараметрической статистики. Описание данных было произведено с помощью медианы (Me) и квартилей: $Me (Q_1-Q_3)$. Для оценки уровня цистатина С до и после лечения был использован критерий Уилкоксона, для сравнения уровней цистатина С между группами после лечения — критерий Краскела – Уоллиса.

Статистическую значимость различий между количественными критериями определяли с помощью U -критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

Было обследовано 87 беременных с ИМП. Беременные были сопоставимы по возрасту, сроку гестации. Возраст пациенток составил от 22 до 40 лет: в группе А — $32,4 \pm 4,1$ года, в группе В — $31,6 \pm 0,9$ года и в группе С — $30,6 \pm 0,94$ года. Срок гестации составил от 28–37 нед.: у пациенток группы А — $33,2 \pm 0,60$ нед., группы В — $31,5 \pm 0,68$ нед. и группы С — $32,8 \pm 0,43$ нед. Среднее количество дней с момента появления симптомов заболевания до момента начала терапии в группе А составило $2,5 \pm 0,64$ дня, в группе В — $3,7 \pm 0,32$ дня и в группе С — $3,1 \pm 0,34$ дня. Рецидивы за последние 6 мес. отмечены у 17,1 % беременных группы А, у 30,2 % пациенток группы В и у 23,3 % группы С.

В группе А наибольшую часть составили беременные, у которых по результатам посева мочи была выявлена *Esherichia coli* (67 %), затем следовали *Klebsiella pneumoniae* (18,5 %), *Enterobacter faecalis* (11,0 %), *Candida spp.* (2,5 %), *Proteus mirabilis* (1 %); в группе В также наиболее часто встречалась *Enterococcus faecalis* (40 %), были выявлены также *Esherichia coli* (30 %), *Klebsiella pneumoniae* (20 %) и *Proteus mirabilis* (10 %). В группе С *Esherichia coli* обнаружена в 40 % случаев, *Enterococcus faecalis* — в 20 %, *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus agalactiae* — в 16 %. У 8 % пациенток по результатам посева мочи был выявлен *Proteus mirabilis*.

В табл. 1 представлен уровень цистатина С по группам.

Анализ показал, что уровень цистатина С после лечения статистически значимо снижался в группах В и С ($p < 0,001$).

Отмечены статистически значимые различия уровня цистатина С после лечения ($p < 0,001$). При сравнении групп попарно было

Определение уровня цистатина С в периферической крови у пациентов исследуемых групп Serum cystatin C determination in the study groups

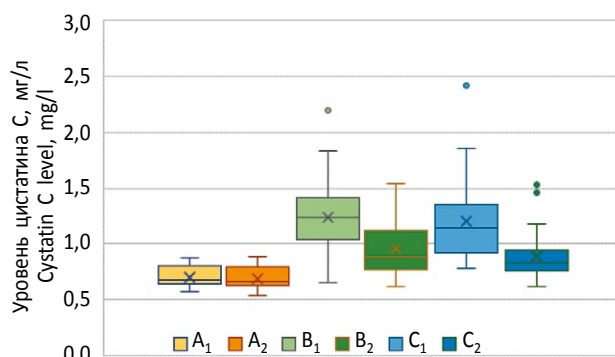
Группы	Этапы сравнения		p
	до лечения	после лечения	
A	0,675 (Q ₁ -Q ₃ : 0,64-0,8)	0,660 (Q ₁ -Q ₃ : 0,63-0,78)	0,278
B	1,23 (Q ₁ -Q ₃ : 1,04-1,4)	0,885 (Q ₁ -Q ₃ : 0,78-1,1)	<0,001
C	1,14 (Q ₁ -Q ₃ : 0,93-1,33)	0,830 (Q ₁ -Q ₃ : 0,76-0,95)	<0,001
Сравнение между группами (после лечения)			$\chi^2 = 31,1; p < 0,001^*$; $p_{A-B} < 0,001^*$; $p_{A-C} < 0,001^*$; $p_{B-C} = 0,37$

Примечание. * изменения показателей статистически значимы при $p < 0,001$.

установлено, что уровень цистатина С был существенно ниже в группе А по сравнению с группами В и С ($p < 0,001$), между группами В и С статистически значимых различий найдено не было. Результаты отображены на рисунке.

Заключение

Инфекции мочевыводящих путей относятся к самым частым инфекционным заболеваниям при беременности и являются причиной 10 % всех случаев госпитализации во время беременности. Пиелонефрит во время беременности может привести к развитию серьезных осложнений у матери и плода, таких как анемия, артериальная гипертензия, сепсис, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела. Именно поэтому своевременная диагностика и лечение определяют прогноз как для матери, так и для плода. Определение уровня цистатина С в качестве маркера функционального состояния почек у беременных целесообразно, поскольку его значения практически не зависят от массы тела, пола, физической активности, диеты. При этом показатель сывороточного креатинина крови, ранее считавшийся точным маркером функции почек, оказался значимо подвержен влиянию внешних и внутренних факторов. Стоит отметить, что при инфекции нижних мочевыводящих путей сывороточная концентрация цистатина С не отличалась от нормы, таким образом можно предположить, что цистатин С является диагностическим критерием и позволяет проводить дифференциальную диагностику, между нижними и верхними инфекциями мочевыводящих путей. Обе схемы терапии показали свою эффективность относительно купирования острого проявления пиелонефрита. Однако склонность к рецидивированию пиелонефрита на данном этапе исследования не оценивали. Подобный неинвазивный метод позволяют врачам-акушерам своевременно начать лечение пиелонефрита уже на этапе ожидания результатов основных анализов.



Определение цистатина С в периферической крови у пациентов исследуемых групп: А₁ — пациентки с инфекцией нижних мочевыводящих путей до лечения; А₂ — пациентки с инфекцией нижних мочевыводящих путей после стандартного лечения; В₁ — пациентки с инфекциями верхних мочевыводящих путей до лечения; В₂ — пациентки после проведения комбинированной терапии с иммуномодулятором; С₁ — пациентки с инфекциями верхних мочевыводящих путей до лечения; С₂ — пациентки после проведения стандартной терапии

Serum cystatin C determination in the study groups: А₁ — patients with lower urinary tract infection before treatment; А₂ — patients with lower urinary tract infection after standard treatment; В₁ — patients with upper urinary tract infection before treatment; В₂ — patients after combination therapy with an immunomodulator; С₁ — patients with upper urinary tract infection before treatment; С₂ — patients after standart therapy

Литература

- Бачева И.В., Умбеталина Н.С., Ахмалтдинова Л.Л. Возможности сывороточного цистатина С в диагностике пиелонефрита у беременных // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61. – № 11. – С. 772–776. [Bacheva IV, Umbetalina NS, Akhmaltdinova LL. The possibilities of serum cystamine C in diagnostic of pyelonephritis in pregnant women. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(11):772-776. (In Russ.)). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-61-11-772-776>.
- Горин В.С., Ким В.Л., Серебренникова Е.С. Беременность и хронический пиелонефрит: клинические и иммунологические аспекты (обзор) // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 5. – С. 19–28. [Gorin VS, Kim VL,

- Serebrennikova ES. Pregnancy and chronic pyelonephritis: Clinical and immunological aspects (a review). *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(5):19-28. (In Russ.)). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616519-28>.
3. Ордзжоникидзе Н.В., Емельнова А.И., Панов В.О., и др. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов. – М., 2009. – 431 с. [Ordzhonikidze NV, Emel'nova AI, Panov VO, et al. Beremennost' i rody pri zabolevaniyakh mochevyvodyashchikh organov. Moscow; 2009. 431 p. (In Russ.)]
 4. Кисельникова О.В., Спивак Е.М., Мозжухина Л.И. Цистатин С в оценке скорости клубочковой фильтрации почек у детей и подростков // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34. – № 1. – С. 63–66. [Kiselnikova OV, Spivak EM, Mozzhukhina LI. Cystatin C for assessment of renal glomerular filtration rate in children and adolescents. *Perm Medical Journal*. 2017;34(1):63-66. (In Russ.)]
 5. Климонтов В.В., Еременко Н.В., Мякина Н.Е., Фазулли-на О.Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 87–93. [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):87-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM2015187-93>.
 6. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012. – Т. 16. – № 1. – С. 89–115. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89-115. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>.
 7. Худовекова А.М., Пономарева Л.А. Цистатин С как специфический биомаркер инфекций мочевыводящих путей у беременных // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 52–53. [Hudovekova AM, Ponomareva LA. Tsistatin C kak spetsificheskiy biomarker infektsiy mochevyvodyashchikh putey u bere-mennykh. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(5):52-53. (In Russ.)]
 8. Кузнецова Т. Е., Боровкова Н. Ю. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью в клинической практике // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 6. – С. 38–41. [Kuznetsova TE, Borovkova NYu. Tsistatin C v diagnostike khronicheskoy bolezni pochek u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu v klinicheskoy praktike. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014;(6):38-41. (In Russ.)]
 9. Главнова О.Б., Ярмолинская М.И., Сулова 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. [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. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD67440-47>.
 10. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL — маркеры преclinical ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек // Лабораторная служба. – 2015. – Т. 4. – № 2. – С. 38–43. [Vel'kov VV. Cystatin C and NGAL – the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratornaya sluzhba*. 2015;4(2):38-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/labs20154238-43>.
 11. Трифонова А.Н., Островский О.В., Веровский В.Е., Карева А.А. Аналитические и клинические аспекты определения цистатина С в моче беременных // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 121–123. [Trifonova AN, Ostrovskiy OV, Verovskiy VE, Kareva AA. Analytical and clinical aspects of measuring urinary cystatin C levels in pregnant women. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;(4):121-123. (In Russ.)]
 12. Практические клинические рекомендации KDIGO 2012 / пер. с англ. А.М. Андрусева, Е.В. Захаровой, А.Ю. Земченкова; под ред. Е.В. Захаровой. – СПб., 2012. [Prakticheskiye Klinicheskkiye rekomendatsii KDIGO 2012 = KDIGO Clinical Practice Guideline 2012. Translation from English A.M. Andrushev, E.V. Zakharova, A.Yu. Zemchenkov. Ed. by E.V. Zakharova. Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Александра Михайловна Худовекова — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** alexandra-ruskhud@yandex.ru.

Елена Витальевна Мозговая — д-р мед. наук, заведующий отделом акушерства и перинатологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0373-5072>. SPIN-код: 5622-5674. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Людмила Алексеевна Понамарева — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** lusyales@inbox.ru.

Жанна Николаевна Тумасова — врач клинико-диагностической лаборатории. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** j_toumassova@mail.ru.

Alexandra M. Khudovekova — MD, postgraduate student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** alexandra-ruskhud@yandex.ru.

Elena V. Mozgovaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Perinatology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0373-5072>. SPIN-code: 5622-5674. **E-mail:** elmozg@mail.ru.

Lyudmila A. Ponomareva — resident. The Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** lusyales@inbox.ru.

Zhanna N. Tumasova — MD, Clinical Diagnostic Laboratory. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** j_toumassova@mail.ru.