



V. V. Вельков

## Цистатин С — новый ренальный биомаркер для неонатологии и педиатрии

**V. V. Вельков**

ЗАО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область

### *Cystatin C as a new renal biomarker for neonatology and pediatrics*

V. Velkov, DIAKON Co., Pushchino, Russia

#### Резюме

Краткий обзор, посвященный применению цистатина С для ранней дифференциальной диагностики гломерулярной и тубулярной дисфункции у неонатальных и педиатрических пациентов. Особо рассматриваются преимущества этих маркеров и подчеркивается, что их диагностические характеристики у новорожденных мало зависят от гестационного возраста и веса при рождении и отражают ренальную функцию плода, а не матери, так как не проходят через плаценту.

После одного года жизни уровни цистатина С в крови практически не изменяются и не зависят ни от веса, ни от пола, в связи с чем цистатин С принято считать «идеальным» педиатрическим маркером.

В целом при применении для неонатальных и педиатрических пациентов:

- 1) измерение уровней цистатина С в крови и в моче обеспечивает дифференциальную диагностику гломерулярной и тубулярной дисфункции;
- 2) однократное измерение уровней цистатина С в крови позволяет по специальным формулам рассчитывать значения СКФ.

Ключевые слова: неонатальный, педиатрический, ренальная дисфункция, маркер, цистатин С.

#### Summary

This is a brief review dealing with the usage of a new marker cystatin C for the early differential diagnostics of glomerular and tubular dysfunction in neonatal and pediatric patients. The advantages of these markers are especially reviewed with attention to their diagnostic characteristics in the newborns which are low dependent on gestation age, birth weight and reflect the renal function of a newborn, but not renal function of a mother because this marker do not cross placenta. After one year of life the Cystatin C levels are not practically changed and not depended of weight and sex: that is why Cystatin C is considered as «ideal» pediatric marker.

In general, using for diagnostics of neonatal and pediatric patients:

- 1) measurement of Cystatin C levels in blood and in urine provides differential diagnostics of glomerular and tubular dysfunction;
- 2) a single measurement of Cystatin C level in blood makes it possible to calculate a glomerular filtration rate according to the special equations.

Key words: neonatal, pediatric, renal function, marker, cystatin C.

### Насколько надежен креатинин?

Креатинин — традиционный биомаркер патологии почек. Насколько он надежен для оценки ренальной дисфункции, в особенности у новорожденных и у детей? Во-первых, несмотря на то что креатинин, как известно, полностью фильтруется в клубочках, скорость фильтрации, рассчитываемая по значениям его концентрации, может не отражать реальную эффективность ренальной функции почек, так как он активно секретируется проксимальными канальцами. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) фракция креатинина, секретируемого канальцами, возрастает, что приводит к завышению истинных значений СКФ на 10-40% по сравнению с теми, которые определяются с помощью клиренса эк-

зогенных маркеров (инулин, иогексол и др.) [1]. В итоге измеряемый клиренс креатинина может не отражать истинную СКФ. Во-вторых, результат измерения концентрации креатинина зависит от методов определения (Яффе или энзиматического), сильно отличающихся по своей точности. Определение по Яффе дает интерференцию с гипербилирубинемией, триглицеридемией, гемоглобином и кетоновыми телами, что приводит к завышению показателей СКФ. Энзиматический метод предпочтителен [2]. В третьих, сбор суточной мочи у детей для прямого определения клиренса креатинина весьма затруднителен, занимает много времени и является недостаточно точным по сравнению с клиренсом экзогенного маркера [3]. В четвертых, у новорожденных (особенно у недоношенных) сывороточный

креатинин преимущественно отражает уровень материнского, но не неонатального креатинина [4]. В пятых, у детей старше двух лет уровни креатинина повышаются пропорционально увеличению массы тела, однако при таком повышении креатинина средние значения СКФ, определяемые с помощью экзогенного маркера, остаются постоянными (~104 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [5]. Поэтому для оценки ренальной функции у неонатальных и педиатрических пациентов необходимы значения референтных интервалов, связанных с возрастом [6]. В шестых, при белковой диете, нарушениях питания, снижении мышечной массы, заболеваниях печени и при некоторых других патологиях уровни креатинина могут изменяться независимо от СКФ и, тем самым, не отражать ее значения [7].

### *Креатинин: оценка ренальной функции у новорожденных*

*Доношенные.* Многократно показано, что: 1) у новорожденных уровень сывороточного креатинина высокий (~1,1 мг/дл), что отражает его концентрацию у матери, затем он начинает снижаться, оставаясь все еще высоким к концу первой недели и в течение второй недели достигает 0,4 мг/дл; 2) значения креатинина у новорожденных, особенно с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) *занижают* реальные значения СКФ; 3) канальцевая секреция креатинина (особенно, при низкой СКФ) и секреция креатинина в кишечник *завышает* СКФ. В итоге у новорожденных с нормальным весом и ренальной дисфункцией отношение клиренса креатинина к клиренсу инулина составляет не 1,0, но 1,2–1,3 [8].

*Недоношенные.* У таких новорожденных сывороточный креатинин сначала повышается в течение 2–4 дней, а потом снижается до 0,4 мг/дл к 2–3 неделе жизни. Предполагается, что причина такого исходно высокого креатинина — его повышенная тубулярная реабсорбция [9]. Каковы пограничные уровни креатинина для оценки ренальной дисфункции у недоношенных новорожденных? В ретроспективном исследовании трех групп новорожденных: 1) гестационный возраст (ГВ) 24–27 недель, 2) ГВ 28–29 недель и 3) ГВ 30–32 недели, уровни креатинина (мг/дл) составляли: 1,6, 1,1 и 1,0 соответственно. После поправок на другие факторы было установлено, что у данных групп новорожденных уровни креатинина, превышающие указанные критические значения, связаны с риском летальности в течение двух лет, составлявшим 2,06 (1,26–3,36) [10].

### *Педиатрическая СКФ по креатинину*

*Новорожденные.* В идеале снижение СКФ должно пропорционально отражаться повышением креатинина в сыворотке. Однако вариабельность значений СКФ в популяции новорожденных весьма высока и может достигать, по крайней мере, пятикратной, что толь-

ко частично объясняется такими переменными факторами, как ГВ, вес при рождении, постанатальный возраст, применение фармацевтических препаратов, ограничения роста, перипартальная асфиксия и неточность метода Яффе. По этим причинам у большей части пациентов с фактически субнормальной СКФ уровни креатинина будут находиться в нормальном диапазоне, что ограничивает применение расчета СКФ по креатинину для скрининга ренальных патологий как у неонатальных, так и у педиатрических пациентов [11].

### *Точность расчета СКФ по креатинину*

Традиционно для педиатрических пациентов применяется расчет значений СКФ с помощью формулы Шварца (Schwartz G.J.) [12]. Эта формула дает хорошее соответствие расчетных значений с определенными по экзогенным маркерам у детей с нормальным весом и с нормальной или незначительно сниженной ренальной функцией (СКФ выше 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Но при снижении ренальной функции от умеренного до тяжелого (ниже 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) эта формула *завышает* истинные значения СКФ [13].

### *Усовершенствованная формула Шварца*

Исходно эта формула основывается на определении креатинина по Яффе. При применении этой формулы для расчета СКФ согласно кретинину, измеренному энзиматическим методом, она *завышает* истинные значения СКФ [14]. Усовершенствованная формула Шварца, разработанная специально для определения креатинина энзиматическим методом:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 0,413 \times \text{рост (см)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)} [15]$$

показала хорошую точность при сравнении с клиренсом иоталамата у детей с нормальными ренальными функциями [16]. Согласно рекомендациям United States National Kidney Disease Education Program (NKDEP), усовершенствованная фор-

мула Шварца является лучшей педиатрической формулой, основанной на креатинине [17].

### **Цистатин С**

Этот белок впервые был обнаружен в 1961 году сначала в СМЖ, затем в моче пациентов с тубулярной протеинурией, в 1962 году — в плазме и в других биологических жидкостях. В 1982 году было установлено, что этот белок, исходно обозначенный как  $\gamma$ -trace protein, является полипептидом из 120 аминокислотных остатков с молекулярной массой в 13,260 kDa [18]. В 1984 году этот белок получил новое название: цистатин С человека [19].

### *Функции цистатина С*

Он относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен пост-гамма-глобулину (post-gamma-globulin). Ингибиторная активность цистатина С жизненно необходима для регуляции нормальных физиологических процессов путем ингибирования активностей протеиназ, которые и являются специфическими мишенями его действия. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, он блокирует их активность и тем самым осуществляет 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 [обзоры 20–23]. В 1985 году было показано, что цистатин С может быть индикатором СКФ [24].

Многочисленные исследования показали, что цистатин С: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра и поступает в кровь, 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану, 3) полностью метаболизируется в почках и 4) *не* секретруется проксимальными почечными канальцами [20–23].

*Сывороточные уровни s-цистатина С* (s — serum) обусловлены: 1) постоянной скоростью синтеза, *практически* не зависящей от воз-

раста, пола, веса; 2) постоянной скоростью выведения из организма, которая зависит: а) преимущественно от ренальных функций, б) повышения уровней из-за ренальной патологии, в) повышения синтеза при сердечной недостаточности и острых коронарных синдромах. *Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью специальных формул рассчитать значения СКФ [20–23].*

Как маркер СКФ сывороточный цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин и клиренс креатинина, так как способен: 1) диагностировать самые ранние изменения СКФ (гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации); 2) отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПН; 3) точно оценивать ренальные функции у педиатрических и гериатрических пациентов; 4) прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения функции почек [20–23].

*Референтные уровни цистатина С в сыворотке (мг/л): мужчины: 0,50–0,96; женщины: 0,57–0,96; дети: до одного месяца — 1,37–1,89, 1–12 месяцев — 0,73–1,17; старше одного года — 0,51–0,95 [20–23].*

*Цистатин С в моче — маркер тубулярной дисфункции.* Ранее полагалось, что в значимых количествах и-цистатин С в моче (и — *igipary*) обнаруживаться не должен. В дальнейшем было установлено, что при нарушении тубулярной функции концентрации и-цистатина С могут возрастать до 200 раз, особенно при остром повреждении почек (ОПП). В целом, согласно многочисленным исследованиям: 1) повышенный уровень и-цистатина С — маркер нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах; 2) верхний референтный предел для и-цистатина С не зависит от пола, возраста; 3) его измерение является точным.

*Референтные уровни цистатина С в моче (мг/л): в норме — 0,096 ± 0,044; при тубулярных за-*

*болеваниях — 4,31 ± 3,85; при гломерулярных заболеваниях — 0,106 ± 0,133 [20–23].*

#### *Цистатин С — индикатор СКФ*

Действительно, измерения s-цистатина С, проведенные в 1985 году, показали, что его уровни весьма точно коррелируют с СКФ, определяемой с помощью экзогенного маркера [24]. После многочисленных исследований было показано, что цистатин С — это более чувствительный маркер ренальной функции, чем креатинин, особенно в случаях умеренного снижения СКФ, происходящего в так называемой «слепой зоне креатинина» при снижении СКФ от 90 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В этом диапазоне пропорциональности между уровнями креатинина и истинными значениями СКФ нет. Мета-анализ, обобщающий 46 статей и восемь неопубликованных кратких отчетов, содержащих результаты наблюдений около 4 500 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 СКФ составлял 0,92 против 0,74 для креатинина. Значения AUC ROC для цистатина С составляли 0,93 против 0,84 для креатинина [25].

Однократное измерение s-цистатина С позволяет рассчитывать СКФ согласно специальным разработанным формулам, наиболее применяемой из которых является формула Хоука (Hoek):

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 80,35 / \text{цистатин С (мг/л)} - 4,32 [26].$$

#### *Цистатин С: клиническое значение для неонатологии и педиатрии*

У детей созревание гломерулярной функции, оцениваемой с помощью экзогенного маркера, длится примерно до двух лет, после чего ренальная функция (определяемая как клиренс на 1,73 м<sup>2</sup>) начинает соответствовать значению, характерному для взрослых [27]. Самая высокая концентрация s-цистатина С (отражающая еще незрелую ренальную функцию и низкую СКФ)

обнаруживается в первый день жизни и затем быстро снижается в течение нескольких месяцев [28, 29]. После первого года жизни уровни s-цистатина С остаются стабильными и практически не зависят как у детей, так и у взрослых от пола, роста и веса [28, 30–32].

*Доношенные новорожденные.* У детей сразу после рождения уровень s-цистатина С значительно выше материнских уровней, что, таким образом, указывает на его неонатальное происхождение. Через плацентарный барьер цистатин С не проходит. В первые две недели происходит быстрое снижение цистатина С, отражающее повышение СКФ, значения которой между второй и четвертой неделями составляют 50 ± 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Через один месяц СКФ достигает значений, близких взрослым. Затем на протяжении следующих трех месяцев происходит более медленное созревание почек. После одного года концентрация цистатина С стабилизируется на уровнях, характерных для взрослых лиц. Таким образом, неонатальный s-цистатин С не зависит от материнского, и динамика его уровней у новорожденных коррелирует с созреванием почек [29, 30, 33].

#### *Референтные значения*

*Доношенные новорожденные.* В различных исследованиях были установлены следующие уровни s-цистатина С (мг/л, венозная кровь, время измерения после рождения): 1) от 0 до 3 дней — от 1,64 до 2,59; от 3 до 30 дней — от 1,52 до 2,40 [30]; 2) от 0 до 3 месяцев — от 0,81 до 2,32 [28]; 3) от 0 до 7 дней — от 1,36 до 2,23 [29]; 4) в пуповинной крови — 1,36 ± 0,35, на третий день — 1,35 ± 0,33 [34]; 5) в пуповинной крови — 1,66 ± 0,2, референтный интервал — 1,26–2,06 [35].

Отметим, что у доношенных новорожденных с перинатальной гипоксией/асфиксией уровни цистатина С (мг/л) в пуповинной крови и в венозной крови через три дня составляли 2,12 ± 0,53 и 1,56 ± 0,32 соответственно против 1,39 ± 0,19 и 1,34 ± 0,21 соответственно в контроле. Пролагается, что для доношенных новорожденных с пери-

натальной гипоксией / асфиксией s-цистатин С может быть маркером почечного повреждения. Пограничные уровни цистатина С (мг/л, пуповинная кровь) для предсказания почечной дисфункции составляли: 1,67 (чувствительность — 84%, специфичность — 90,0%) или 1,69 (чувствительность — 82,0%, специфичность — 94,0%) [36].

*Недоношенные новорожденные.* Масса нефронов у недоношенных новорожденных уменьшена, так как нефрогенез активируется после 36 недели гестации, и его остановка при преждевременных родах ведет к значительному уменьшению их количества [37, 38]. Ситуация утяжеляется и тем, что при сниженном количестве нефронов весьма высок риск развития ОПП. 80% всех случаев ОПП, развивающихся у новорожденных, приходится именно на недоношенных новорожденных [39, 40]. В целом гломерулярная фильтрация в фетальной и неонатальной стадии низкая и составляет примерно от трети до четверти уровня, характерного для взрослых индивидов. После рождения она повышается и через один месяц у доношенных новорожденных достигает примерно 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (по инулину). При этом повышение гломерулярной фильтрации у недоношенных новорожденных идет медленнее, чем у доношенных, и удвоение ее значений происходит на 3–4 неделе после рождения или даже позже. В неосложненных случаях у недоношенных новорожденных СКФ достигает 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через один месяц [41]. В специальном исследовании показано, что у недоношенных новорожденных при ГВ 24–28 недель и 29–36 недель уровни s-цистатина С составляли (мг/л) 1,48 (0,65–3,37) против 1,65 (0,62–4,42) соответственно [28]. В другом исследовании были получены схожие результаты, при ГВ 28–32 недели и 32–36 недель уровни s-цистатина (мг/мл) на третий день составляли 1,63 (1,17–2,24) против 1,64 (1,17–2,19) соответственно [42]. Недавно было еще раз подтверждено, что у недоношенных новорожденных уровни s-цистатина С не зависят от ГВ. Так, его уровни (мг/л), изме-

ренные на третий день, составляли при ГВ 28–29 недель — 1,34 ± 0,1; при ГВ 30–32 недели — 1,28 ± 0,2; при ГВ 33–34 недели — 1,24 ± 0,2. Отмеченные различия не были статистически достоверными, и авторы сделали вывод, что «уровни цистатина С не зависят от гестационного возраста, веса при рождении и пола... корреляции с уровнями креатинина не наблюдалось». В целом «цистатин С является альтернативой для оценки почечных функций у недоношенных новорожденных» [43].

При наблюдении недоношенных новорожденных, ГВ ≤ 32 недель, с ЭНМТ до 1 500 г было установлено, что средние уровни s-цистатина С (мг/л) составляли: в первый день — 1,77 ± 0,38 и на третий день — 1,61 ± 0,37, указанное снижение было статистически достоверным. Корреляции между цистатином С и креатинином не наблюдалось. Авторы полагают, что «указанные уровни цистатина С могут быть референтными для недоношенных новорожденных с ЭНМТ, и что эти уровни не зависят от недели гестации, массы тела и статуса почечной функции матери» [44].

Таким образом, у недоношенных новорожденных: 1) уровни цистатина С повышены при рождении (как и у доношенных), 2) у недоношенных новорожденных цистатин С выше, чем у доношенных, с наиболее высокими значениями при более низком ГВ, 3) патологии, такие как респираторный дистресс, билатеральные патологии почек, перипартальная асфиксия, терапия аминогликозидами, почечная дисфункция или сепсис, влияют на уровни цистатина С, но не всегда в ожидаемом направлении [45].

В целом мета-анализ данных, опубликованных между 1990 и 2012 годами, показал, что: 1) уровень цистатина С новорожденных не зависит от материнского и является самым высоким сразу после рождения, 2) в большинстве исследований показано, что в первый день жизни уровни цистатина С находятся в диапазоне от 1 до 2 мг/л, 3) плавно снижаются в течение одного года и 4) затем остаются постоянными; 5) уровни цистатина С у мальчиков и девочек не различаются и 6) достоверно не за-

висят от гестационного возраста. При сепсисе, ОПП и врожденных почечных патологиях уровни цистатина С повышены [46].

*Преимущества цистатина С как неонатального почечного маркера:* 1) отсутствие интерференций с билирубином, гемоглобинами и кетоновыми телами; 2) уровни цистатина С не зависят от воспаления, мышечной массы, возраста, пола и статуса питания; 3) цистатин С не проходит через плаценту, его уровни отражают только неонатальную СКФ; 4) динамика цистатина С у новорожденных отражает процесс созревания почек лучше, чем другие маркеры, например, чем сывороточный креатинин [47].

*СКФ по цистатину: значение для педиатрии*

Формула расчета педиатрической СКФ по сывороточному креатину была разработана Шварцем (Schwartz G. J.) в середине 70-х годов [12]. Дальнейшие исследования показали, что она завышает значения СКФ по сравнению с измеряемыми по иогеколу, а многочисленные многоцентровые исследования показали, что расчет СКФ по значениям s-цистатина С имеет большую корреляцию с истинными значениями СКФ, определяемыми с помощью экзогенных маркеров. В итоге были разработаны многочисленные формулы, применение которых позволяет с высокой надежностью рассчитывать значения СКФ согласно однократному измерению концентрации s-цистатина С в сыворотке [20–23].

В 2005 году Грабб (Grubb A.) с коллегами разработали формулу для расчета педиатрической СКФ на основе s-цистатина С и с поправкой на возраст:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 84,69 [\text{цистатин С (мг/л)}]^{-1} \times 1,680 \times 1,384, \text{ если } < 14 \text{ лет [48].}$$

В 2009 году Шварц (Schwartz G. J.) с коллегами разработали для детей так называемую комбинированную формулу для расчета СКФ, основанную на концентрациях креатинина и цистатина С, на уровне азота мочевины крови, значениях роста с учетом

пола ребенка. Данная формула дает лучшее приближение к показателям СКФ, определяемым по экзогенным маркерам:

$$\text{СКФ} = 39,1 \times (\text{рост/креатинин})^{0,516} \times 1,8/\text{цистатин С})^{0,294} \times (30/\text{азот мочевины крови})^{0,169} \times (1,099), \text{ если мужской пол} \times (\text{рост}/1,4)^{0,188} [49].$$

В недавнем исследовании (возраст детей от двух лет и выше) было установлено, что из всех предлагаемых формул расчета СКФ для педиатрии наиболее пригодна формула Хоука (Ноек), (80,35/цистатин С — 4,32), а для детей старше 12 лет пригодны формулы расчета СКФ по креатинину Кокрофта-Голта и MDRD [50].

#### СКФ по цистатину С: значение для неонатологии

В недавнем исследовании недоношенных (ГВ < 37 недель) и доношенных новорожденных было установлено, что формулы для расчета СКФ по креатинину занижают значения СКФ, а формулы по цистатину [70,69 (CysC)<sup>-0,931</sup>] [51] и [75,94 (CysC)<sup>-1,170</sup>] [52] дают наилучшее совпадение со значениями СКФ, определенными по клиренсу инулина. Доношенные новорожденные имеют более высокую СКФ, чем недоношенные, при этом со значениями СКФ положительно коррелировали средние уровни артериального давления и ГВ. Полагается, что «у недоношенных новорожденных цистатин С лучший индикатор СКФ, чем креатинин» [45].

Таким образом, в данный момент для новорожденных наилучшими формулами расчета СКФ по с-цистатину С могут быть: [70,69 (CysC)<sup>-0,931</sup>] [51] и [75,94 (CysC)<sup>-1,170</sup>] [52], а для детей [80,35/CysC— 4,32] [26].

#### Заключение

У неонатальных и педиатрических пациентов:

- измерение уровней цистатина С в крови и в моче обеспечивает дифференциальную диагностику гломерулярной и тубулярной дисфункции;
- однократное измерение уровней цистатина С в крови позволяет по специальным формулам рассчитывать значения СКФ.

**Примечание.** Измерение концентраций цистатина С проводится на биохимических анализаторах с помощью диагностических реагентов, имеющих международную стандартизацию и зарегистрированных в Минздраве России [53].

#### Благодарности

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

#### Список литературы

1. Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin. Chem.*, 1992; 38 (10): 1933-53.
2. Allegaert K., Kuppens M., Mekahli D. et al. Creatinine reference values in ELBVv infants: impact of quantification by Jaffe or enzymatic method. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2012; 25: 1678-81.
3. Brochner-Mortensen J., Rohbrandt K., Lauritzen R.B. Precision of single injection [51Cr] EDTA plasma clearance and endogenous creatinine clearance determinations in children. *Scand. J. Clin. Lab Invest.* 1977; 37 (7): 625-9.
4. Kuppens M., George I., Lewi L., et al. Creatinaemia at birth is equal to maternal creatinaemia at delivery: does this paradigm still hold? *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2012; 25: 978-80.
5. Piepsz A., Tondeur M., Ham H. Revisiting normal (51) Crethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2006; 33 (12): 1477-82.
6. Pottel H., Vrydags N., Mahieu B. et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin. Chim. Acta* 2008; 396 (1-2): 49-55.
7. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 1987; 34 (3): 571-90.
8. Guignard J.P., Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics.* 1999; 103: e49.
9. Gallini F., Maggio L., Romagnoli C. et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 15: 119-24.
10. Bruel A., Rozé J.C., Flamant C., et al. Critical serum creatinine values in very preterm newborns. *PLoS One.* 2013, 30; 8 (12): e84892.
11. Shemesh O., Golbetz H., Kriss J.P., et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28 (5): 830-8.
12. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 1987; 34: 571-90.

13. Seikaly M.G., Browne R., Bajaj G., et al. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr. Nephrol.* 1996 10 (6): 709-11.
14. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1832-43.
15. Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F., et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 629-37.
16. Staples A., LeBlond R., Watkins S. et al. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 2321-6.
17. National Kidney Disease Education Program (NKDEP); GFR Calculator for Children: Bed-side IDMS-traceable Schwartz GFR Calculator for Children. April 25, 2012. Available from: <http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators/children-conventional-unit.asp>.
18. Grubb A., Lofberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79 (9): 3024-7.
19. Barrett A.J., Davies M.E., Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 120 (2): 631-6.
20. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1. Клинико-лабораторный консиллиум. Научно-практический журнал. 2010, 5, (36), 23-31.
21. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2. Клинико-лабораторный консиллиум. Научно-практический журнал. 2011, 1, (37), 27-38.
22. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 3. Клинико-лабораторный консиллиум. Научно-практический журнал. 2011, 2, (38), 31-39. [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Cystatin\\_C\\_Rev\\_Site\(2\).pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Cystatin_C_Rev_Site(2).pdf).
23. Shlipak M.G., Mattes M.D., Peralta C.A. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am. J. Kidney Dis.* 2013 Sep; 62 (3): 595-603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755100/pdf/nihms483055.pdf>
24. Simonsen O., Grubb A., Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand. J. Clin. Lab Invest.* 1985 Apr; 45 (2): 97-101.
25. Dharnidharka 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; 40: 221-226.
26. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (10): 2024-31.
27. Piepsz A., Tondeur M., Ham H. Revisiting normal (51) Crethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 (12): 1477-82.
28. 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; 82 (1): 71-5.

29. Harmoinen A., Yliven E., la-Houhala M et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 15 (1-2): 105-8.
30. Bokenkamp A., Domanezki M., Zinck R. et al. Schumann G., Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12 (2): 125-9.
31. Helin I., Axenram M., Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin. Nephrol.* 1998; 49 (4): 221-5.
32. Randers E., Krue S., Erlandsen E. J. et al. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin. Chem.* 1999; 45 (10): 1856-8.
33. Novo A. C., Sadeck Ldos S., Okay T. S. et al. Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns. *Clinics.* 2011; 66: 217-20.
34. Bahar A., Yilmaz Y., Unver S., et al. Reference values of umbilical cord and third-day cystatin C levels for determining glomerular filtration rates in newborns. *J. Int. Med. Res.* 2003; 31 (3): 231-5.
35. Bokenkamp A., Dieterich C., Dressler F., et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and  $\alpha$ 2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: 468-75.
36. Treiber M., Gorenjak M., Pecovnik Balon B. Serum cystatin-C as a marker of acute kidney injury in the newborn after perinatal hypoxia/asphyxia. *Ther. Apher. Dial.* 2014; 18 (1): 57-67.
37. Rodriguez M. M., Gomez A. H., Abitbol C. L., et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004; 7: 17-25.
38. Faa G., Gerosa C., Fanni D. T., et al. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2010; 23 (suppl 3): 129-33.
39. Abitbol C. L., Bauer C. R., Montan E. B., et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 887-93.
40. Askenazi D. J., Ambalavanan N., Goldstein S. L. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 265-74.
41. van der Heijden A. J., Grose W. F., Ambagtsheer J. J., Provoost A. P., Wolff E. D., Sauer P. J. Glomerular filtration rate in the preterm infant: the relation to gestational and postnatal age. *Eur. J. Pediatr.* 1988; 148: 24-8.
42. Barciak E., Yasin A., Harrold J., et al. Preliminary reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term neonates. *Clin. Biochem.* 2011; 44: 1156-9.
43. Elmas A. T., Tabel Y., Elmas O. N. Reference intervals of serum cystatin C for determining cystatin C-based glomerular filtration rates in preterm neonates. *Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2013; 26 (15): 1474-8.
44. Demirel G., Celik I. H., Canpolat F. E., Erdeve O., Biyikli Z., Dilmen U. Reference values of serum cystatin C in very low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (1): e4-7.
45. Abitbol C. L., Seeherunvong W., Galarza M. G. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J. Pediatr.* 2014; 164 (5): 1026-1031.
46. Kandasamy Y., Smith R., Wright I. M. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14 (3): 318-22.
47. Allegaert K., Mekahli D., van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014; 5: 1-6.
48. 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-Bartratt prediction equations for children. *Clin Chem.* 2005; 51: 1420-31.
49. Schwartz G. J., Munoz A., Schneider M. F., Mak R. H., Kaskel F., Warady B. A., et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20 (3): 629-37.
50. Zachwieja K., Korohoda P., Kwinta-Rybicka J., et al. Which equations should and which should not be employed in calculating eGFR in children? *Adv. Med. Sci.* 2014; 60 (1): 31-40.
51. Schwartz G. J., Schneider M. F., Maier P. S. et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012; 82: 445-53.
52. 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; 48: 221-30.
53. [http://www.diakonlab.ru/market/biohimiya/reagenty\\_i\\_kontronye\\_materialy/immunoturbidimetricheskie\\_reagenty/diasys/#ciatafin](http://www.diakonlab.ru/market/biohimiya/reagenty_i_kontronye_materialy/immunoturbidimetricheskie_reagenty/diasys/#ciatafin)

