

ПЕРЕВАГИ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ НИРОК ЗА ДОПОМОГОЮ ЦИСТАТИНУ С, ПОРІВНЮЮЧИ З КРЕАТИНІНОМ

Х.Я. Абрагамович, М.М. Курбан, Н.В. Чмир

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, цистатин С.

Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 1 (101). С. 66-72.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.1.101.2022.9

E-mail: nefkristina@gmail.com

Резюме. Хронічні хвороби нирок є незмінно важливою проблемою людства. Вчасна та точна діагностика хвороб нирок залишається важливим аспектом у боротьбі з їхньою хронізацією.

Швидкість клубочкової фільтрації є основним показником функції нирок. Зручний та надійний розрахунок швидкості клубочкової фільтрації відіграє важливу роль. Ця робота присвячена огляду джерел інформації щодо переваг розрахунку рівня швидкості клубочкової фільтрації в пацієнтів із нефрологічною патологією за допомогою цистатину С сироватки, як більш точного маркера діагностики, порівнюючи з креатиніном сироватки.

Отже, швидкість клубочкової фільтрації досі вважається найкращим показником визначення функції нирок. У клінічній практиці визначення швидкості клубочкової фільтрації на основі креатиніну є типовим методом оцінювання функції нирок у здорових людей та нефрологічних пацієнтів. Останнім часом дослідники та клініцисти усвідомили обмеження у використанні виключно креатиніну сироватки крові для оцінювання функції нирок, оскільки це може призвести до неточного визначення швидкості клубочкової фільтрації, особливо в популяції з аномальним розподілом або генерацією м'язової маси. Для покращення якості та точності визначення швидкості клубочкової фільтрації запропоновано кілька нових біомаркерів, одним із яких є цистатин С, адже його визначення виявило чималу користь для оцінювання функції нирок у поєднанні з креатиніном.

Оскільки цистатин С ще не встановлений як загальноживаний маркер у клінічній практиці, біомаркер усе ще можна назвати досить новим показником, незважаючи на те, що після його відкриття вже минуло приблизно 30 років. Однак з моменту відкриття цистатин С набуває дедалі більшого значення в нефрології. Масштабні когортні дослідження продемонстрували додаткову цінність визначення швидкості клубочкової фільтрації з допомогою рівнянь на основі цистатину С сироватки або комбінованих рівнянь (креатинін і цистатин С) порівнюючи з рівняннями лише на основі креатиніну сироватки.

ПРЕИМУЩЕСТВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК С ПОМОЩЬЮ ЦИСТАТИНА С ПО СРАВНЕНИЮ С КРЕАТИНИНОМ

Х.Я. Абрагамович, М.Н. Курбан, Н.В. Чмырь

Ключевые слова:

хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, цистатин.

Буковинский медицинский вестник. 2022. Т. 26, № 1 (101). С. 66-72.

Резюме. Хронические болезни почек – неизменно важная проблема человечества. Временная и точная диагностика заболеваний почек остается важным аспектом в борьбе с их хронизацией.

Скорость клубочковой фильтрации является главным показателем функции почек. Удобный и надежный расчет скорости клубочковой фильтрации играет немаловажную роль. Эта работа посвящена обзору источников информации о преимуществах расчета уровня скорости клубочковой фильтрации у пациентов с нефрологической патологией с помощью цистатина С сыворотки как более точного маркера диагностики, сравнивая с креатинином сыворотки.

Скорость клубочковой фильтрации до сих пор считается лучшим показателем определения функции почек. В клинической практике определение скорости клубочковой фильтрации на основе креатинина является типичным

методом оценки функции почек у здоровых и нефрологических пациентов. В последнее время исследователи и клиницисты осознали ограничения в использовании исключительно креатинина сыворотки крови для оценки функции почек, поскольку это может привести к неточному определению скорости клубочковой фильтрации, особенно в популяции с аномальным распределением или генерацией мышечной массы. Для улучшения качества и точности определения скорости клубочковой фильтрации предложено несколько новых биомаркеров, одним из которых является цистатин С, ведь его определение проявило немалую пользу для оценки функции почек в сочетании с креатинином.

Поскольку цистатин С еще не установлен как общепотребительный маркер в клинической практике, биомаркер все еще можно назвать достаточно новым показателем, несмотря на то, что после его открытия уже прошло примерно 30 лет. Однако с момента открытия цистатин С приобретает все большее значение в нефрологии. Масштабные когортные исследования продемонстрировали дополнительную ценность определения скорости клубочковой фильтрации с помощью уравнений на основе цистатина С сыворотки или комбинированных уравнений (креатинин и цистатин С) по сравнению с уравнениями только на основе креатинина сыворотки.

ADVANTAGES OF DETERMINING THE LEVEL OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH KIDNEY DISEASE USING CYSTATIN C COMPARED WITH CREATININE

K. Abrahamovych, M. Kurban, N. Chmyr

Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, creatinine, cystatin C.

Bukovinian Medical Herald. 2022. V. 26, № 1 (101). P. 66-72.

Resume. Chronic kidney disease is an invariably important problem for humanity. The timely and accurate diagnosis of kidney disease remains an important aspect in the fight against its chronicity.

The glomerular filtration rate is a major indicator of renal function. Convenient and reliable calculation of glomerular filtration rate plays a significant role. This paper examines sources of information on the advantages and disadvantages of calculating the level of glomerular filtration rate in patients with nephrological pathology using cystatin C as a more accurate marker of diagnosis compared with creatinine.

Thus, the glomerular filtration rate is still considered the best indicator of renal function. In clinical practice, the creatinine-based glomerular filtration rate is a typical method of assessing renal function in healthy individuals and nephrological patients. Recently, researchers and clinicians have recognized the limitations of using serum creatinine alone to evaluate renal function, as this may lead to inaccurate determination of glomerular filtration rate, especially in populations with abnormal distribution or muscle mass generation. To improve the quality and accuracy of glomerular filtration rate, several new biomarkers have been proposed, one of which is cystatin C, as it is of considerable benefit in assessing renal function in combination with creatinine.

Because cystatin C has not yet been established as a common marker in clinical practice, the biomarker can still be called a relatively new indicator, even though about 30 years have passed since its discovery. However, cystatin C has become increasingly crucial in nephrology since its discovery. Large-scale cohort studies have demonstrated the benefit of determining glomerular filtration rate using cystatin C-based equations or combined equations (creatinine and cystatin C) compared to creatinine-only equations.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) становить серйозні ризики для здоров'я людини. Пацієнти з ХХН мають високий ризик прогресування до термінальної стадії хронічної ниркової недостатності – стану, що потребує лікування діалізом або трансплантації нирки для підтримання довгострокового виживання пацієнтів [1, 2]. Точне і

зручне визначення функції нирок важливе як для здорових груп населення, так і для пацієнтів із ХХН, особливо для тих, хто з легким та середнім зниженням їхньої функції. Ранній початок лікування хворих на ХХН показав, що можна зменшити частоту виникнення ускладнень захворювання чи навіть запобігти їхній появі. Отже, виявлення ХХН на

Наукові огляди

ранній стадії є необхідним для вчасної допомоги пацієнтам, особливо тим, хто має найбільший ризик прогресування захворювання [3, 4].

Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) вважається стандартом для оцінювання функції нирок [4]. За наявності захворювання нирок ШКФ є основним показником ураження нирок, прогресування захворювання та одужання. Для вимірювання ШКФ ідеальні ендogenous речовини крові включають такі властивості: вивільнення в кров із постійною швидкістю, вільна фільтрація клубочком, немає реабсорбції та секреції нирковими канальцями та виведення через нирки [5-7].

ШКФ можна визначати за допомогою вимірювання екзогенних маркерів клубочкової фільтрації й розраховувати за допомогою вимірювання рівнів ендogenous маркерів фільтрації. Показники ШКФ, отримані за допомогою прямого вимірювання екзогенних маркерів (наприклад креатинін), прийнято називати вимірними – mGFR (measured Glomerular Filtration Rate), а розраховані після визначення рівнів ендogenous маркерів визначеними – eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) [8]. Експерти часто використовують екзогенні маркери фільтрації, а саме інулін, 125I-йоталамат, йогексол і радіонукліди (наприклад 51 етилендіамінтетраоцтова кислота) у професійних дослідженнях та в клінічних випробуваннях, але треба зазначити, що методи їхнього визначення є несумісні з рутинними та складні в застосуванні [9-14].

З огляду на те, що процедура визначення ендogenous маркерів є дорогою, вельми трудомісткою і тривалою, у 1999 році, як більш зручний параметр для оцінювання функції нирок, було введено розрахунок ШКФ за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) на основі концентрації ендogenous маркера креатиніну сироватки. Згодом у 2009 році, формулу розрахунку ШКФ покращено та оновлено: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [15, 16]. Це дало змогу оцінювати ШКФ у клінічних умовах [5]. Однак оскільки жоден із методів розрахунку не був затверджений, як універсальний для всієї популяції хворих на ХХН, пошук найкращого методу для оцінювання функції нирок у хворих на ХХН, який можна застосовувати в щоденній практиці, усе ще залишається проблемою, яку потрібно вирішити [8].

У сьогоденні найбільш типовим показником для оцінювання ураження нирок вважається креатинін сироватки крові, цей показник має суттєве значення в розрахунку ШКФ для пацієнтів із ХХН [17]. Однак у багатьох дослідженнях повідомляється, що креатинін сироватки є мало чутливий до ниркової недостатності, особливо в пацієнтів із незначною дисфункцією нирок та в літніх пацієнтів із ХХН, у яких ниркова недостатність часто нерозпізнана. Не так давно, згідно з цими висновками, цистатин С сироватки був запропонований як маркер ШКФ для

заміни креатиніну сироватки. Недавні дослідження продемонстрували, що цистатин С сироватки є більш чутливим ендogenous маркером для оцінювання функції клубочкової фільтрації, ніж креатинін, проте щодо цього є різні думки [18-22]. У цій статті обговорюється доцільність використання цистатину С як маркера функції нирок та переваги його визначення, порівнюючи з креатиніном.

Основна частина. Структура гломерулярного фільтраційного бар'єра є складною й немає його загально визнаної 3-D моделі [23]. Людський організм очищає кров від речовин із молекулярною масою 66 кДа й менше з допомогою фільтрації у клубочках. Креатинін, як згадувалося вище, є ендogenous маркером, який зазвичай використовується для оцінювання ШКФ, але на креатинін сироватки крові впливає велика кількість позаниркових чинників (вік, стать, раса, м'язова маса, характер харчування та ін.), що унеможлиблює пряме визначення ШКФ лише за рівнем креатиніну [24]. Креатинін – це кінцевий продукт розпаду креатинфосфату в м'язах, з молекулярною масою 113 Да. Він утворюється з порівняно постійною швидкістю в м'язах, вільно фільтрується через клубочкову мембрану, активно секретується в канальцях і не реабсорбується [25]. Приблизно від п'яти до десяти відсотків вивільненого креатиніну надходить із дистального відділу канальців, який дещо збільшується у відповідь на зменшення ШКФ, що ускладнює точну ідентифікацію незначного зниження ШКФ [26]. Лікарські засоби, як-от триметоприм, циметидин, цефокситин, які блокують дистальний каналець від вивільнення креатиніну, також можуть підвищити його рівень, що призводить до збільшення похибки в оцінюванні ШКФ. Зазвичай у нирках клубочки фільтрують креатинін, а канальці секретують креатинін. Однак секрецією креатиніну можна знехтувати, коли показник ШКФ є значно високим. Відомий недолік у використанні креатиніну полягає в тому, що майже 50% загальної екскреції креатиніну нирками зумовлено секрецією проксимальними канальцями, що впливає на точність оцінювання функції нирок [27]. У разі зниження ШКФ канальцева секреція креатиніну підвищується, тому легкий ступінь дисфункції нирок (50% зниження ШКФ) не збільшує концентрації креатиніну в сироватці крові вище верхньої межі його нормальних значень [28]. Тобто, потрібно пам'ятати, що ШКФ уже може бути зниженою на 50% ,тоді як рівень креатиніну в сироватці крові все ще буде в межах норми – це так звана "креатинін-сліпа зона"[10].

Цистатин С був уперше описаний як "гамма-слід", у 1961 році виявлений у спинномозковій рідині та в сечі людей із нирковою недостатністю. Grubb та Löfberg помітили, що його рівень зростає в пацієнтів із нирковою недостатністю, що прогресує [29]. У 1985 році Grubb та ін. вперше запропонували використовувати цистатин С для визначення ШКФ [30]. Цистатин С є інгібітором цистеїнової протеази з

молекулярною масою 13,3 кДа, який продукується всіма нуклеїновими клітинами [31]. Він вільно фільтрується через клубочкову мембрану, не реабсорбується й не секретується проксимальними нирковими канальцями [32-35]. Цистатин С продукується ядерними клітинами у всіх людей, і за деякими дослідженнями відомо, що на його концентрацію не впливають стать, вік, дієтичні звички, набряки тощо. Отже, цистатин С сироватки немає кореляції з патофізіологічними станами, крім ШКФ. Це робить його виділення ідеальним ендogenous маркером для оцінювання змін ШКФ та покращує точність ранньої діагностики функції нирок. Тому цистатин С забезпечує надійне прогнозування ризику порушення функції нирок [38, 39].

Дослідники стверджують, що порівнюючи з креатиніном цистатин С краще корелює зі ШКФ і є більш точним предиктором деяких клінічних станів. Цистатин С є чутливим маркером порушення ШКФ, який негативно корелює з його величиною. Підвищення рівня цистатину С є інформативним уже на ранніх стадіях порушення видільної функції нирок і чим тяжчий процес, тим вище його концентрація в крові. Це має важливе значення для діагностики та надає перевагу цистатину С порівнюючи з креатиніном, рівень якого за умови зниження функції нирок понад 50% все ще може залишатись у межах верхньої норми [36, 37].

Відомо, що на рівень цистатину С у сироватці крові впливають ниркові чинники, як-от стероїдні препарати та дисфункція щитоподібної залози [40]. Підвищення цистатину С асоціюється із запальними захворюваннями, онкозахворюваннями, розсіяним склерозом, спадковою цистатин С-амілоїдною ангіопатією. Низький рівень цистатину С може бути однією з причин зниження еластичності мембран, судинної стінки з подальшим розвитком атеросклерозу, аневризми черевної аорти і вторинних серцево-судинних ускладнень. У деяких дослідженнях виявлено, що рівень цистатину С сироватки корелює з рівнями тригліцеридів, холестерином ліпопротеїдів низької щільності. Підвищення його рівня після інфаркту міокарда є несприятливою ознакою, що свідчить про порушення фільтраційної функції нирок [41].

Встановлено, що цей маркер допомагає більш точно оцінити порушення функції нирок, обстежуючи дітей, а також дорослих із нестандартними розмірами тіла, зниженою м'язовою масою, осіб літнього віку, коли використання креатиніну для оцінювання ШКФ має обмеження. Крім того показано, що цистатин С є більш чутливим до змін функції нирок у разі їхнього гострого пошкодження – рівень цього маркера підвищується раніше, ніж концентрація креатиніну [3, 42].

Аналогічно формулам розрахунку ШКФ на основі концентрації креатиніну сироватки є розроблені формули розрахунку рівня ниркової фільтрації на основі концентрації цистатину С у сироватці [15].

Визначення цистатину С сироватки в поточних рекомендаціях із діагностики ХХН пропонується використовувати в ситуаціях, коли застосування креатиніну для оцінювання фільтрації має обмеження, а також за необхідності підтвердження ХХН у дорослих у разі зниження ШКФ (розрахованої за рівнем креатиніну сироватки) у діапазоні 45-59 мл/хв/1,73^{м2}, але без маркерів ушкодження нирок (альбумінурії та ін.). Якщо величина розрахованої ШКФ за цистатином С сироватки в таких осіб також нижче 60 мл/хв/1,73^{м2}, діагноз ХХН дістає додаткове підтвердження, якщо вище – не підтверджується [15, 36, 43].

Контроль ШКФ із використанням цистатину С сироватки можна застосовувати також і для оцінювання ризиків розвитку серцево-судинної патології та її ускладнень. Дисфункція нирок і патологія серцево-судинної системи взаємопов'язані – нирка може не тільки бути як орган-мішень для впливу різних чинників, пов'язаних із серцево-судинними змінами, а й активно впливати на формування патологічних судинних і системних метаболічних зрушень. За даними низки досліджень, застосування цистатину С сироватки із метою уточнення серцево-судинних ризиків є більш інформативним, порівнюючи з оцінюванням на основі креатиніну сироватки крові [15, 36, 43].

Орієнтовні значення цистатину С сироватки відрізняються в різних групах населення, статі та віку. У різних дослідженнях середній контрольний опорний діапазон (визначений 5-м та 95-м перцентилем) знаходиться між 0,52 та 0,98 мг/л (mg/L). Для жінок середній контрольний інтервал становить від 0,52 до 0,90 мг/л із середнім значенням 0,71 мг/л. Для чоловіків середній контрольний інтервал становить від 0,56 до 0,98 мг/л із середнім значенням 0,77 мг/л. До першого року життя його нормальні значення знижуються, залишаючись порівняно стабільними до того, як вони знову зростають, особливо після віку 50 років. У той час, як рівень креатиніну збільшується до статевого дозрівання і відтоді залежить від статі, що робить його інтерпретацію проблематичною для педіатричних пацієнтів [44-46].

У великому дослідженні, проведеному NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) США, контрольний інтервал цистатину С (визначений 1-м та 99-м перцентилем) був між 0,57 та 1,12 мг/л. Цей інтервал становив 0,55 - 1,18 мг/л для жінок і 0,60 - 1,11 мг/л для чоловіків. Чорношкірі та мексиканські американці мали нижчий нормальний рівень цистатину С [44].

Інші дослідження виявили, що серед пацієнтів із порушенням функції нирок жінки мали нижчий рівень, а чорношкірі обстежувані - вищий рівень цистатину С для тої самої ШКФ. Як приклад, граничні показники цистатину С для ХХН у 60-річних білих жінок становили 1,12 мг/л та 1,27 мг/л у чорношкірих чоловіків (зростання на 13,0%) [32, 47].

Беручи за основу пороговий рівень 1,09 мг/л

Наукові огляди

(99-й перцентиль у популяції від 20 до 39 років без гіпертонічної хвороби, діабету, мікроальбумінурії або макроальбумінурії та ХХН вище 3-ї стадії), поширеність підвищення рівня цистатину С у США становила 9,6% у суб'єктів нормальної ваги, збільшуючись у осіб із надмірною масою тіла та ожирінням. В американців віком 60 років та 80 і старших, рівень цистатину С у сироватці крові збільшувався на 41% і понад 50% [44, 48].

У дослідженні Peralta et al. обстежили 11990 учасників серед загальної популяції, а також між людей літнього віку і виявили, що визначення рівня цистатину С сироватки може бути корисним для осіб, хворих на ХХН, із високим ризиком ускладнень. Включення цистатину С може посилити прогноз ризику смерті за фазами функції нирок відносно креатиніну. Дослідники виявили, що порівняння асоціацій, використовуючи цистатин С сироватки у визначенні рівня ШКФ, може бути застосоване для виявлення ризику перелому стегна в літніх чоловіків [3, 26].

Попередній метааналіз, написаний Shlipak et al. продемонстрував, що включення цистатину С до переліку показників функції нирок покращило прогноз щодо серцево-судинних захворювань, ниркової захворюваності та смертності [36].

Дослідження Coll et al. показали, що в пацієнтів зі зниженою функцією нирок лише в 92,1% був підвищений рівень креатиніну сироватки, тоді як рівень цистатину С сироватки був підвищений у кожного хворого [49].

Згідно з результатами метааналізу, проведеного Xilian Qiu et al., показано, що за підрахунками ШКФ, ґрунтуючись на рівні цистатину С, можна виявити більше прихованих хворих на ХХН, коли граничні значення становлять 60 мл/хв/1,73 м², що є надзвичайно важливим для вторинної профілактики та прогресування ХХН. Згідно з їхніми рекомендаціями, оцінювання ШКФ на основі цистатину С має бути загальноновживане в щоденній клінічній практиці або використовуватись як кінцеві точки в клінічних випробуваннях [3].

Висновки. На відміну від креатиніну, цистатин С вільно фільтрується й не реабсорбується в проксимальних канальцях, не секретується канальцями й не залежить від статі, раси, м'язової маси чи віку. Встановлено, що цистатин С є стабільним за певних запальних станів та порушень метаболізму, і це надає йому перевагу у використанні для пацієнтів із різкими змінами у вазі та м'язовій масі. Також важливим є те, що коли рівень ШКФ знижується, цистатин С сироватки підвищується раніше, ніж креатинін сироватки, а це може слугувати маркером і мати додаткові переваги у виявленні ранньої дисфункції нирок. Багато досліджень, серед пацієнтів із майже нормальною функцією нирок, продемонстрували більш точне визначення ШКФ, ґрунтуючись на рівні цистатину С сироватки, порівнюючи з креатиніном сироватки. Дослідження серед загальної популяції та людей

літнього віку показало, що цистатин С є ідеальним предиктором смертності та основних серцево-судинних станів. У цих дослідженнях теж зазначено, що в цьому він кращий, ніж креатинін.

Отже, раннє зниження ШКФ не буде виявлене за допомогою креатиніну сироватки, у той час як цистатин С сироватки покаже істинно позитивне зниження ШКФ, тобто тест на креатинін дасть хибно негативний результат, тоді як тест на цистатин С дасть правдивий результат. Цистатин С сироватки не має «сліпої зони» на відміну від креатиніну сироватки. Важливим є і те, що рання діагностика гострого пошкодження нирок на ґрунті сироваткового цистатину С допомагає своєчасно втрутитися й отримати сприятливий результат. Цистатин С сироватки вчасно визначає функційний стан нирок і без періоду відставання, як у разі з креатиніном сироватки. Однак треба врахувати обмеження в методиці визначення цистатину С, що на цей час залишається чималою вадою у використанні цього показника.

Список літератури

1. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008 Apr 11;8:117. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-117>.
2. Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2012 Mar 3;379(9818):815-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60033-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60033-6).
3. Qiu X, Liu C, Ye Y, Li H, Chen Y, Fu Y, et al. The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Aug 16;8(42):72985-999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641185/>.
4. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (ANCHOR) study. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2713-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577>.
5. Hsu CY, Propert K, Xie D, Hamm L, He J, Miller E, et al. Measured GFR does not outperform estimated GFR in predicting CKD-related complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1931-37. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010101077>.
6. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760447/>.
7. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):180-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15563563/>.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904577/>.
9. Ocampo JH, Rosales AT, Castellano FR. Comparison

of four methods for measuring glomerular filtration rate by inulin clearance in healthy individuals and patients with renal failure. *Nefrologia*. 2010;30(3):324-30.

<https://www.revistanefrologia.com/en-comparison-four-methods-for-measuring-articulo-X2013251410035807>.

10. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad I, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int*. 2010 Dec;78(12):1305-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20844470/>.

11. Grewal GS, Blake GM. Reference data for 51Cr-EDTA measurements of the glomerular filtration rate derived from live kidney donors. *Nucl Med Commun*. 2005 Jan;26(1):61-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15604949/>.

12. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Oct;11 Suppl 15:S1-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11044969/>.

13. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007;40(5-6):383-91. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026>.

14. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):356-60. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.356>.

15. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013 Jan 1;3(1):1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>.

16. Toffaletti GJ. Clarifying the confusion of GFRs, creatinine, and cystatin C [document on the Internet] acutecaretesting.org; 2018 June. Available from: <https://acutecaretesting.org/en/articles/clarifying-the-confusion-of-gfrs-creatinine-and-cystatin-c>.

17. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol*. 2008 Nov-Dec;21(6):797-807. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034863/>.

18. Gaygısız Ü, Aydođdu M, Badođlu M, Boyacı N, Güllü Z, Gürsel G. Can admission serum cystatin C level be an early marker subclinical acute kidney injury in critical care patients? *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(2):143-50. <https://doi.org/10.3109/00365513.2015.1126854>.

19. Yassine HN, Trenchevska O, Dong Z, Bashawri Y, Koska J, Reaven PD, et al. The association of plasma cystatin C proteoforms with diabetic chronic kidney disease. *Proteome Science*. 2016 Mar 25;14(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12953-016-0096-7>.

20. Mende C, Katz A. Cystatin C- and Creatinine-Based Estimates of Glomerular Filtration Rate in Dapagliflozin Phase 3 Clinical Trials. *Diabetes Ther*. 2016 Mar;7(1):139-51. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0158-y>.

21. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol*. 2015 Feb 6;4(1):57-73. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>.

22. Diego E, Castro P, Soy D, Poch E, Nicolás JM. Predictive performance of glomerular filtration rate estimation equations based on cystatin C versus serum creatinine values in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2016 Feb

15;73(4):206-15. <https://doi.org/10.2146/ajhp140852>.

23. Grubb A, Lindström V, Jonsson M, Bäck SE, Åhlund T, Rippe B, et al. Reduction in glomerular pore size is not restricted to pregnant women. Evidence for a new syndrome: 'Shrunken pore syndrome'. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 Jul;75(4):333-40. DOI: 10.3109/00365513.2015.1025427.

24. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Beck GJ, Greene T, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2011 Feb;79(4):471-7. DOI: 10.1038/ki.2010.431.

25. Hosten AO. BUN and Creatinine. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 193. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305/>.

26. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2004;41(5-6):467-550. <https://doi.org/10.1080/10408360490504934>.

27. Rieg T. A High-throughput method for measurement of glomerular filtration rate in conscious mice. *J Vis Exp*. 2013;75:e50330. <https://www.jove.com/t/50330/a-high-throughput-method-for-measurement-glomerular-filtration-rate>.

28. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985 Nov;28(5):830-8. DOI: 10.1038/ki.1985.205.

29. Löfberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest*. 1979 Nov;39(7):619-26. DOI: 10.3109/00365517909108866.

30. Simonsen O, Grubb A, Thyssell 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. DOI: 10.3109/00365518509160980.

31. Kolodziejczyk R, Michalska K, Hernandez-Santoyo A, Wahlbom M, Grubb A, Jaskolski M. Crystal structure of human cystatin C stabilized against amyloid formation. *FEBS J*. 2010 Apr;277(7):1726-37. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07596.x.

32. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1545-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482744/>.

33. Rawlings ND, Barrett AJ. Evolution of proteins of the cystatin superfamily. *J Mol Evol*. 1990 Jan;30(1):60-71. <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02102453>.

34. Hall A, Håkansson K, Mason RW, Grubb A, Abrahamson M. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases. *J Biol Chem*. 1995 Mar 10;270(10):5115-21. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)94725-3/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)94725-3/fulltext).

35. Brown WM, Dziegielewska KM. Friends and relations of the cystatin superfamily--new members and their evolution. *Protein Sci*. 1997;6(1):5-12. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pro.5560060102>.

36. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):932-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004120/>.

Наукові огляди

37. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. 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 Jul;70(1):10-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793543/>.
38. Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, Parildar Z, Mutaf I, Turgan N, et al. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(4):195-200. <https://doi.org/10.1055/s-2004-817933>.
39. Dharnidharka VR, 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(2):221-6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638602000343>.
40. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009 Mar;75(6):652-60. DOI: 10.1038/ki.2008.638.
41. Ge C, Ren F, Lu S, Ji F, Chen X, Wu X. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2009 Nov;32(11):644-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19938052/>.
42. Slort PR, Ozden N, Pape L, Offner G, Tromp WF, Wilhelm AJ, et al. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2012 May;27(5):843-9. DOI: 10.1007/s00467-011-2073-9.
43. Kayukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. Cystatin C in current medicine. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2012;16(1):22-39. <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/561>.
44. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2008 Mar;51(3):385-94. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.11.019.
45. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child.* 2000 Jan;82(1):71-5. DOI: 10.1136/adc.82.1.71.
46. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005 Jan;38(1):1-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.09.025.
47. Shlipak MG. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making. *Am J Kidney Dis.* 2008 Mar;51(3):358-61. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.01.002.
48. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. *Am J Med.* 2008 Apr;121(4):341-8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.01.003.
49. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):29-34. [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(00\)75804-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(00)75804-5/fulltext).

Відомості про авторів

Абрагамович Х.Я. – канд. мед. наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ ім. Д. Галицького, м. Львів, Україна.

<https://scholar.google.com.ua/citations?hl=uk&user=SYVycZUAAAAAJ>

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57222739990>

Курбан М.М. – канд. мед. наук, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ ім. Д. Галицького, м. Львів, Україна.

<https://scholar.google.com.ua/citations?user=q8c99ZUAAAAAJ&hl=uk&oi=ao>

Чмир Н.В. – асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ ім. Д. Галицького, м. Львів, Україна.

<https://scholar.google.com.ua/citations?user=k9r8fS0AAAAAJ&hl=uk>

Сведения об авторах

Абрагамович Х.Я. – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины ЛНМУ им. Д. Галицкого, г. Львов, Украина.

Курбан М.М. – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины ЛНМУ им. Д. Галицкого, г. Львов, Украина.

Чмырь Н.В. – ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины ЛНМУ им. Д. Галицкого, г. Львов, Украина.

Information about the authors

K. Abrahamovych – PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

M. Kurban, PhD, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

N. Chmyr, Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 08.12.21

Рецензент – проф. Пlesh І.А.

© Х.Я. Абрагамович, М.М. Курбан, Н.В. Чмир, 2022