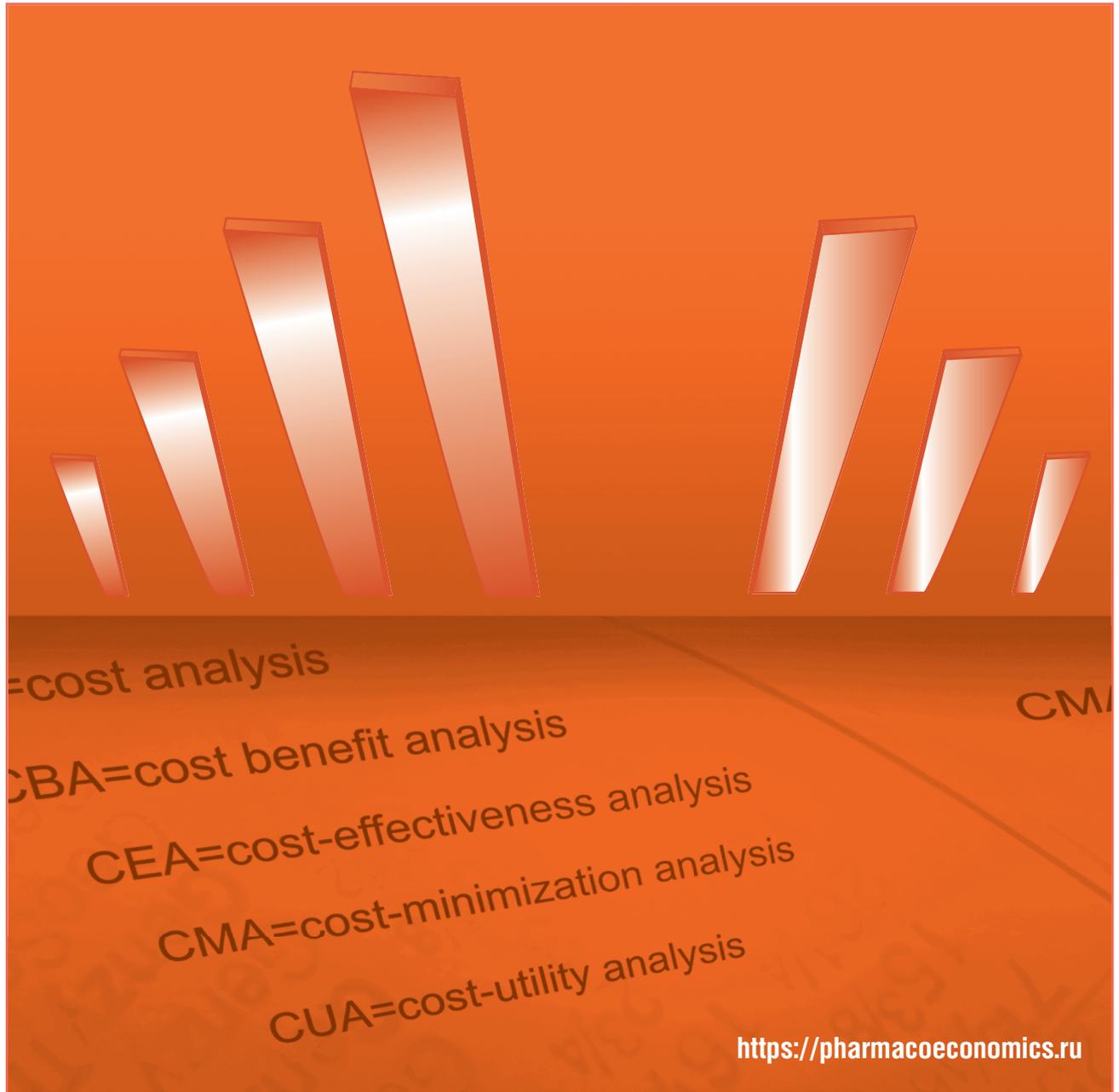


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 3

№3

Том 17

2024



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.247>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Цистатин С: факторы, влияющие на диагностическую и прогностическую ценность при остром повреждении почек

М.О. Магомедалиев^{1,2}, Д.И. Корабельников^{1,2}

¹ Федеральное государственное казенное учреждение «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации (ул. Маштакова, д. 4, Подольск 142110, Россия)

² Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза» (ул. 2-я Брестская, д. 5, Москва 123056, Россия)

Для контактов: Магомедали Омарасхабович Магомедалиев, e-mail: magomedalim@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Некоторые факторы (масса тела, пол, возраст, этнос, табакокурение), заболевания (сепсис, сердечно-сосудистые патологии, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, гипо- и гипертиреоз), а также прием глюкокортикостероидов оказывают влияние на концентрацию цистатина С (англ. cystatin C, CysC) в сыворотке крови и моче, но не влияют на его прогностическую и диагностическую ценность при остром повреждении почек (ОПП). По уровню CysC можно прогнозировать неблагоприятные исходы, такие как госпитальная и внегоспитальная летальность, хронизация почечной дисфункции, необходимость и длительность заместительной почечной терапии (ЗПТ). Показатель CysC является независимым предиктором завершения ЗПТ у критических больных с ОПП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Острое повреждение почек, ОПП, биомаркеры, цистатин С.

Для цитирования

Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И. Цистатин С: факторы, влияющие на диагностическую и прогностическую ценность при остром повреждении почек. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (3): 376–383. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.247>.

Cystatin C: factors affecting diagnostic and prognostic value in acute kidney injury

M.O. Magomedaliev^{1,2}, D.I. Korabelnikov^{1,2}

¹ 1586 Military Clinical Hospital (4 Mashtakov Str., Podolsk 142110, Russia)

² Moscow Haass Medical Social Institute (5 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia)

Corresponding author: Magomedali O. Magomedaliev, e-mail: magomedalim@mail.ru

SUMMARY

The level of serum and urinary cystatin C (CysC) can be modulated by some factors (weight, gender, age, ethnicity, smoking), diseases (sepsis, cardiovascular disease, diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, hypo- and hyperthyroidism) as well as administration of glucocorticosteroids, but all of them do not affect its prognostic and diagnostic value in acute kidney injury (AKI). The CysC concentration can predict adverse outcomes, such as in-hospital and out-hospital mortality, chronicity of renal dysfunction, the demand and duration of renal replacement therapy (RRT). The sCysC is an independent predictor of RRT completion in critically ill AKI patients.

KEYWORDS

Acute kidney injury, AKI, biomarkers, cystatin C.

For citation

Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I. Cystatin C: factors affecting diagnostic and prognostic value in acute kidney injury. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (3): 376–383 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.247>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ На уровень нового биомаркера цистатина С в сыворотке крови (sCysC) и моче (uCysC) влияет ряд физиологических состояний и непочечных заболеваний
- ▶ По уровню sCysC можно прогнозировать неблагоприятные исходы, такие как госпитальная и внегоспитальная летальность, хронизация почечной дисфункции, необходимость и длительность заместительной почечной терапии

Что нового дает статья?

- ▶ Некоторые неспецифические факторы, заболевания, лекарственные препараты оказывают воздействие на уровень sCysC, но не влияют на его прогностическую и диагностическую ценность при остром повреждении почек (ОПП)
- ▶ Высокие уровни sCysC и uCysC у больных с пневмониями, ассоциированными с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, являются статистически значимыми предикторами летального исхода

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Несмотря на реактивное изменение уровня CysC при некоторых заболеваниях и состояниях, он зарекомендовал себя как надежный диагностико-прогностический маркер ОПП с высокой чувствительностью и специфичностью
- ▶ uCysC является высокоинформативным, а sCysC – информативным предиктором летального исхода при пневмониях, ассоциированных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ The levels of a new biomarker cystatin C in blood serum (sCysC) and urine (uCysC) are affected by a number of physiological conditions and non-renal events
- ▶ sCysC level enables prediction of adverse outcomes, such as in-hospital and out-hospital mortality, chronicity of renal dysfunction, the demand and duration of renal replacement therapy

What are the new findings?

- ▶ Some non-specific factors, diseases and medications affect the sCysC level, but do not affect its prognostic and diagnostic value in acute kidney injury (AKI)
- ▶ High levels of sCysC and uCysC in patients with pneumonia associated with severe and extremely severe COVID-19 are statistically significant predictors of lethal outcome

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Despite the reactive changes of CysC levels in some diseases and conditions, it has proven itself as a reliable diagnostic and prognostic marker of AKI with high sensitivity and specificity
- ▶ uCysC is highly informative, and sCysC is informative predictor of mortality in pneumonia associated with severe and extremely severe COVID-19

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Почечная функция – одна из важнейших функций, определяющая поддержание гомеостаза в организме человека [1]. Известно, что «золотым стандартом» для ее оценки является скорость клубочковой фильтрации (СКФ), расчет которой основан на клиренсе экзогенных маркеров, таких как инулин, иогексол и др. [2]. В повседневной клинической практике о функции почек принято судить по уровню традиционных маркеров, таких как креатинин сыворотки крови (англ. serum creatinine, SCr) и объем мочи (ОМ). Каждый из них имеет свои недостатки. Так, SCr поздно реагирует на снижение СКФ и на повреждение канальцев почек, повышается только при повреждении более 50% нефронов. ОМ невозможно оценить на основании однократного измерения и необходимо его контролировать в динамике. В случае снижения ОМ при дегидратации можно ошибочно диагностировать острое повреждение почек (ОПП) [3].

За последние десятилетия результаты исследовательских работ продемонстрировали, что биомаркеры нового поколения, такие как цистатин С (англ. cystatin C, CysC), являются надежными инструментами, позволяющими не только диагностировать ОПП на ранних сроках, но и прогнозировать его развитие. CysC характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет верифицировать почечную дисфункцию на субклиническом уровне развития, опережая структурные изменения и тем самым позволяя своевременно корректировать лечение, например отменять нефротоксичные препараты и инициировать нефропротективную терапию [4–10].

Несмотря на все достоинства, в рутинной клинической практике эти маркеры используются не так широко, в т.ч. из-за их стоимости.

На уровень CysC в сыворотке крови (англ. serum cystatin C, sCysC) и моче (англ. urinary cystatin C, uCysC) влияют не только объем и характер поражения почек, но и внепочечные факторы:

другие заболевания и состояния. Некоторые неспецифические факторы, заболевания, лекарственные препараты оказывают воздействие на концентрацию CysC, но не влияют на его прогностическую и диагностическую ценность для ОПП [11, 12].

В наукометрических базах данных имеется достаточно много исследовательских работ, доказывающих ценность CysC для диагностирования и прогнозирования ОПП. В настоящей статье систематизированы и проанализированы данные о влиянии внепочечных факторов на диагностико-прогностическую ценность CysC для ОПП.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ЦИСТАТИНА С / THE EFFECT OF DIVERSE FACTORS ON CYSTATIN C LEVEL

Неспецифические факторы / Non-specific factors

Понимание влияния массы тела, пола и возраста на количество синтезируемого CysC в организме человека за последнее время изменилось. Раньше считали, что концентрации CysC в биологических жидкостях организма постоянны и не зависят от вышеуказанных факторов [13]. К настоящему времени опубликовано значительное число исследовательских работ, свидетельствующих об обратном.

В рамках исследования с участием 8058 человек в возрасте от 28 до 75 лет (с исключением лиц с инсулинозависимым сахарным диабетом и беременных женщин), проведенного R. Division et al. в 2004 г., определяли внепочечные факторы, влияющие на концентрацию sCysC. Авторы пришли к выводу о наличии корреляции между уровнем sCysC и повышенной массой тела, высоким ростом, мужским полом, пожилым возрастом, увеличенной концентрацией С-реактивного белка, табакокурением [14].

Это согласуется с данными, полученными в США в 2006 г. при анализе уровней sCysC, определенных автоматическим нефелометрическим методом с 1988 по 1994 гг. у 7596 человек старше

12 лет в репрезентативной выборке. Средняя общая концентрация sCysC составила 0,85 мг/л. Отмечена выраженная прямая корреляционная связь между возрастом и уровнем sCysC. Так, у лиц в возрасте от 60 до 80 лет концентрация sCysC была выше на 40–50% по сравнению с показателями у молодых людей. Также, по результатам этого исследования, уровни sCysC оказались выше у мужчин, при высоком индексе массы тела (ИМТ), при артериальной гипертензии и табакокурении [15].

Сходные данные получены в исследовании, проведенном в юго-восточном Китае среди 532 лиц (259 мужчин, 273 женщины) в возрасте от 18 до 79 лет с целью определения нормальных значений sCysC для взрослого населения и влияющих на них факторов. Референсные значения sCysC в разных возрастных группах составили: в группе 18–49 лет – 0,73–1,17 мг/л, в группе 50–79 лет – 0,73–1,49 мг/л. Авторы пришли к выводу, что концентрация sCysC повышается с возрастом примерно на 0,047 мг/л за каждые 10 лет жизни. Также среднее значение sCysC у мужчин оказалось больше, чем у женщин [16].

Были определены физиологические концентрации sCysC у жителей г. Токио (Япония). Из 596 людей в возрасте от 30 до 75 лет, проходивших ежегодную проверку состояния здоровья, были отобраны 452 человека (213 мужчин, 239 женщин). Критериями исключения явились острые или хронические заболевания с постоянным приемом лекарственных препаратов, ИМТ более 30 кг/м². Концентрации sCysC у мужчин 30–50 лет составили 0,60–0,95 мг/л, у женщин 30–50 лет – 0,55–0,84 мг/л, у лиц обоих полов 51–75 лет – 0,64–1,05 мг/л. Содержание sCysC у женщин до 50 лет было меньше на 0,082 мг/л по сравнению с мужчинами этого возраста. По данным авторов, с возрастом уровень sCysC увеличивается на 0,047 мг/л каждые 10 лет жизни. По результатам исследования рекомендовано при интерпретации данных расчетной СКФ по sCysC учитывать пол, возраст, ИМТ, курение и потребление алкоголя [17].

Воспаление и сепсис / Inflammation and sepsis

Сепсис – основная причина ОПП у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Так, в 50% случаев причиной возникновения ОПП является сепсис, а с другой стороны – до 60% больных с сепсисом страдают ОПП [18]. Летальность при сепсисе высокая (42,8%), а в случае его осложнения ОПП она увеличивается до 67,3% [19]. Более того, сохраняется высокий риск летального исхода в течение 2 лет после выписки из стационара [20].

Анализируя исследования с изучением связи уровня sCysC и выраженности воспаления, мы получили разнонаправленные данные, свидетельствующие как об увеличении концентраций sCysC при воспалении и сепсисе [21], так и, наоборот, об отсутствии такого влияния [22]. Однако следует отметить, что даже в работах, указывающих на колебание уровня sCysC в зависимости от выраженности системного воспалительного ответа, диагностическая и прогностическая значимость sCysC для ОПП оставались высокими при любой тяжести сепсиса.

В Новой Зеландии с 2006 по 2008 гг. проведено проспективное обсервационное исследование с включением 444 больных из двух ОРИТ, в котором определяли диагностическую ценность уровня uCysC в качестве маркера ОПП и сепсиса, а также возможности uCysC в прогнозировании летального исхода. У 81 (18%) пациента был верифицирован сепсис, у 198 (45%) – ОПП (содержание SCr более 50% или 0,3 мг/дл выше исходного уровня); 30-дневная летальность составила 14% (n=64). Оказалось, что uCysC лучше

других маркеров (sCysC, SCr и креатинин в моче) коррелирует с ОПП и сепсисом, а также наступлением смерти в течение последующих 30 дней. Наибольшая концентрация uCysC определялась при сочетании сепсиса и ОПП – 5,48 (0,85–13,05) мг/л, а у больных без сепсиса и ОПП уровень uCysC оказался достоверно ниже – 0,06 (0,02–0,15) мг/л [21].

A. Leelahavanichkul et al. в 2014 г. в эксперименте изучали динамику sCysC у лабораторных мышей с индуцированным сепсисом и пришли к выводу, что показатель sCysC является надежным ранним биомаркером сепсис-индуцированного ОПП [23].

Аналогичные результаты получили X. Dai et al., которые в 2015 г. оценивали диагностические возможности sCysC и uCysC для верификации ОПП при сепсисе. Участвовавшие в исследовании 112 пациентов были разделены на две группы: 57 (50,9%) человек без ОПП и 55 (49,1%) с ОПП. Результаты показали, что sCysC и uCysC хорошо прогнозируют развитие сепсис-индуцированного ОПП (AUC ROC¹ для sCysC составила 0,795, для uCysC – 0,772) [24].

В работе A.Y. Leem et al. (2017 г.) проанализирована динамика sCysC для ранней верификации и прогнозирования нарушений почечной функции у 162 больных с сепсисом, из которых у 113 (69,7%) наблюдалось ОПП. У пациентов с ОПП sCysC имел более высокие концентрации по сравнению с больными без ОПП. Авторы отметили связь между динамикой sCysC и прогрессированием ОПП [25].

Шведские исследователи J. Mårtensson et al. в 2012 г. получили свидетельства об отсутствии влияния сепсиса на уровень sCysC в течение первой недели пребывания в ОРИТ. Авторы наблюдали 327 пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, которые были разделены на четыре группы: без ОПП и без сепсиса – 151 (46,2%), с сепсисом без ОПП – 80 (24,5%), с ОПП без сепсиса – 24 (7,3%), с ОПП и сепсисом – 72 (22,0%). Динамика изменений sCysC существенно не отличалась при сравнении пациентов без ОПП с сепсисом и без сепсиса, а также при сравнении больных с ОПП с сепсисом и без сепсиса. AUC ROC для комбинированного результата (развитие ОПП, прогрессирование ОПП, летальность) у пациентов с сепсисом составила 0,80, без сепсиса – 0,78 (p=0,76). По результатам исследования авторы сделали вывод об отсутствии влияния сепсиса на концентрацию sCysC в первую неделю пребывания в ОРИТ [22].

Сердечно-сосудистые заболевания / Cardiovascular diseases

Общеизвестным фактом является наличие тесной взаимосвязи между заболеваниями сердца и сосудов и болезнями почек. Характерные клинические и патогенетические проявления для этих состояний принято называть кардиоренальным синдромом [26]. Множество публикаций свидетельствуют об увеличении концентрации sCysC при патологии сердечно-сосудистой системы.

Установлено что снижение СКФ, рассчитанной по sCysC, является независимым фактором, увеличивающим риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемия сердечной мышцы [27], хроническая сердечная недостаточность [28], атеросклероз коронарных сосудов, связанный с нарушением баланса между цистеиновыми протеиназами и ингибитором цистеинового протеиназа [29], острый коронарный синдром [30], инсульт на фоне атеросклероза сонных артерий [31]. Исследование M. Hoke et al. (2010 г.) продемонстрировало увеличение концентрации sCysC у пациентов с гипертонической болезнью [31].

Получение данные и ряд метаанализов говорят об увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при СКФ менее 75 мл/мин/1,73² [32, 33].

¹ AUC ROC (англ. area under the receiver operating characteristic curve) – площадь под кривой рабочих характеристик приемника.

Сахарный диабет, метаболический синдром и ожирение / Diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity

Почки – органы-мишени при сахарном диабете (СД). Основным патогенетическим звеном почечной дисфункции является повреждение микрососудистого русла. Функциональные возможности почек и степень их повреждения определяют вероятность неблагоприятных последствий (развитие почечной недостаточности, смерть).

Прогрессирование СД сопровождается снижением СКФ, поэтому необходимо объективно оценить почечную функцию на ранних стадиях развития диабетической нефропатии [34]. Результаты множества исследований показали, что sCysC – ранний независимый предиктор возникновения диабетической нефропатии, позволяющий верифицировать ее на субклиническом уровне [35–38]. Этот вывод подтвержден и в метаанализе результатов 9 исследований с включением 1417 пациентов [39].

В клинической практике довольно часто встречается ОПП на фоне СД, что связано с высоким риском развития почечного повреждения у больных СД, особенно с высоким уровнем гликозилированного гемоглобина [40].

Результаты исследования Y. Deng et al. (2019 г.) показывают, что гликемический статус до развития диабетической нефропатии не оказывает влияния на уровень sCysC, хотя и рекомендуется верифицировать ОПП по более высоким нормальным пороговым значениям sCysC для больных в критическом состоянии и с высоким гликемическим статусом [41]. Однако есть данные и о том, что концентрация sCysC при СД увеличивается независимо от СКФ ($R=0,964$; $p<0,001$) [42].

S. Wang et al. в 2020 г. на пациентах с ишемической болезнью сердца показали, что уровень sCysC у больных СД выше по сравнению с пациентами без СД [43]. Отмечена положительная корреляционная связь между содержанием sCysC и ростом индекса инсулинорезистентности, хотя патогенетический механизм этой связи непонятен [44].

Данные исследования K. Sahakyan et al. (2011 г.) [45] подтверждают связь между повышенным уровнем sCysC и заболеваемостью СД 2-го типа. В этой же работе обнаружено, что уровень sCysC значимо выше при метаболическом синдроме у пациентов с дислипидемией, чем у других ($0,86\pm 0,23$ против $0,79\pm 0,20$ мг/л соответственно, $p<0,0001$). Следует отметить, что прогрессивный рост концентрации sCysC зависел от числа и выраженности компонентов метаболического синдрома. Аналогичные результаты получены и при изучении уровней sCysC у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сохраненной функцией почек [46].

Одним из предполагаемых механизмов увеличения концентрации sCysC при ожирении считается способность sCysC ингибировать воспаление. sCysC продуцируется в большем количестве при ожирении и способствует уменьшению воспаления периферических тканей, чувствительных к инсулину, приводя к нормализации гомеостаза глюкозы, связанного с ожирением [47].

Об этом свидетельствуют данные L.J. Quinton et al., которые показали прогрессивный рост уровня sCysC с увеличением степени ожирения. В исследовании были включены 5083 человека в возрасте 20–39 лет, за верхнюю границу нормы принимали уровень sCysC 1,09 мг/л. Исключены пациенты с гипертонической болезнью, СД, микро- и макроальбуминурией. Оказалось, что у всех больных с нормальным весом (9,6%) концентрация sCysC была ниже 1,09 мг/л, с избыточным весом (12,9%) – 1,46 (1,0–2,10) мг/л, с ожирением I степени (17,4%) – 2,36 (1,56–3,57) мг/л, с ожирением II и III степеней (21,5%) – 2,82 (1,56–5,11) мг/л [48].

Результаты исследования N. Naour et al. (2009 г.) подтвердили наличие некоторого влияния ожирения на содержание sCysC. Средние уровни sCysC составили в группе с ожирением $0,96\pm 0,009$ мг/л, без ожирения – $0,89\pm 0,009$ мг/л. Авторы рекомендовали использовать sCysC для расчета СКФ в том случае, если ИМТ не превышает 40 кг/м², т.к. в группу исследования были включены больные без выраженного ожирения (237 человек с ИМТ $22,8\pm 0,11$ кг/м², 248 человек с ИМТ $34,7\pm 0,29$ кг/м²). Было установлено, что степень ожирения не влияет на объективность оценки функции почек [49].

Критический анализ литературных данных, в т.ч. и двух метаанализов, показывает, что уровень sCysC в меньшей степени связан с ожирением, чем уровень SCr [4, 13, 50].

Функция щитовидной железы / Thyroid function

Многие исследования продемонстрировали тесную связь между функцией щитовидной железы и концентрацией sCysC, среди них можно выделить несколько работ.

Исследовательским коллективом из Китая Q. Qin et al. в 2020 г. показана сильная корреляционная связь между уровнем sCysC и эутиреоидным тиреоидитом Хашимото у взрослых женщин: концентрация sCysC прямо коррелировала с концентрацией сывороточных антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину [51].

M. Fricker et al. в проспективном исследовании 2003 г. проанализировали влияние функционального состояния щитовидной железы на концентрацию sCysC. У 22 больных с дисфункцией щитовидной железы (9 пациентов с гипотиреозом и 13 с гипертиреозом) определяли уровень sCysC при верификации гипо- и гипертиреоза, а также после нормализации свободного тироксина. Определена сильная прямая корреляционная связь между уровнями гормонов щитовидной железы и концентрацией sCysC. По итогам исследования рекомендовано учитывать функциональное состояние щитовидной железы при интерпретации показателей концентрации sCysC [52].

Сходные результаты были получены в оригинальных работах P. Wiesli et al. (2003 г.) [53] и C. Schmid et al. (2012 г.) [54], в которых описано существенное влияние гормонов щитовидной железы на уровни sCysC.

В то же время некоторые другие работы продемонстрировали противоположные результаты. Так, в проспективном обсервационном исследовании F. Wang et al. (2014 г.) изучалось влияние функции щитовидной железы на диагностическую точность sCysC для верификации ОПП у пациентов ОРИТ. В исследование вошли 446 больных, среди которых у 114 (25,6%) по критериям Группы по изучению острого почечного повреждения (англ. Acute Kidney Injury Network, AKIN) при поступлении диагностировано ОПП. По уровню свободного тироксина пациенты были разделены на четыре группы. Показатели AUC ROC CysC по четырем квартилям свободного тироксина были следующими: I квартиль – 0,712, II квартиль – 0,754, III квартиль – 0,829, IV квартиль – 0,797 ($p>0,05$). Оптимальное пороговое значение sCysC для верификации ОПП росло по квартилям: I квартиль – 1,15 мг/л, II квартиль – 1,15 мг/л, III квартиль – 1,45 мг/л, IV квартиль – 1,45 мг/л ($p>0,05$). Авторы сделали вывод об отсутствии влияния функции щитовидной железы на диагностическую точность sCysC для верификации ОПП, однако отметили увеличение порогового референсного значения sCysC в связи с повышением уровня свободного тироксина в сыворотке крови [55].

Это согласуется с результатами исследования D. Zhang et al. (2019 г.), свидетельствующими о том, что у пациентов с ОПП в ОРИТ диагностическая и прогностическая точность sCysC существенно не зависит от функции щитовидной железы.

Аналогично предыдущему исследованию, авторы указывают на возможную связь между функцией щитовидной железы и пороговым референсным значением sCysC. Исследование проводилось проспективно, в нем участвовали 1339 пациентов. Из них у 402 (30%) диагностировано ОПП: у 225 – уже при поступлении в ОРИТ, а у 177 – в течение 7 дней после поступления в ОРИТ [56].

В отделении неотложной помощи больницы г. Штутгарта (Германия) M. Schanz et al. (2016 г.) оценивали влияние функции щитовидной железы, ожирения и воспаления на возможности sCysC в прогнозировании развития ОПП. В исследование были включены 397 пациентов, из которых ОПП по критериям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (англ. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) диагностировано у 152 (38%): I стадия – у 69 (17,4%), II стадия – у 70 (17,6%), III стадия – у 13 (3%). Авторы сделали вывод об отсутствии влияния функции щитовидной железы, ожирения и воспаления на прогностическую точность sCysC [57].

Исследовательская группа L. Manetti et al. в 2005 г. изучала концентрации sCysC у 181 пациента (139 женщин и 42 мужчины) с дисфункцией щитовидной железы. Уровень sCysC был существенно выше у пациентов со злокачественным течением гипертиреоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и существенно ниже у больных с гипотиреозом, что может быть связано с повышением метаболизма. С другой стороны, у 36 (62%) пациентов с гипертиреозом и у 50 (76%) больных с гипотиреозом наблюдались референсные концентрации sCysC. Авторы заключили, что возможности использования sCysC в качестве контрольного маркера успешной терапии гормонами щитовидной железы ограничены из-за отсутствия значимого влияния функции щитовидной железы на уровень sCysC [58].

Прием глюкокортикостероидов / Glucocorticosteroid intake

При анализе наукометрических баз данных обнаружено много исследовательских работ, свидетельствующих о влиянии глюкокортикостероидов (ГКС) на концентрацию sCysC.

T.J. Pianta et al. в проспективном обсервационном исследовании 2017 г. изучали влияние дексаметазона на диагностическую чувствительность sCysC для верификации ОПП у больных, получающих противоопухолевую терапию цисплатином. Оценивали динамику sCysC в течение 2 нед у 27 пациентов, принимавших дексаметазон с целью противорвотной терапии. Полученные результаты свидетельствовали о повышении концентрации sCysC в ответ на введение дексаметазона, что уменьшает диагностическую ценность sCysC для ОПП, индуцированного химиотерапией цисплатином [59].

Возможным механизмом увеличения концентрации sCysC при онкологических заболеваниях считается опосредованное (через активацию рецепторов к ГКС) усиление секреции CysC в раковых клетках [60].

Вышеуказанным коллективом (T.J. Pianta et al.) получены аналогичные результаты и в эксперименте на лабораторных крысах при сравнении концентрации sCysC после однократного введения в брюшную полость дексаметазона ($n=5$), комбинации «цисплатин + дексаметазон» ($n=5$) и комбинации «цисплатин + физиологический раствор» ($n=5$). Введение цисплатина приводило к увеличению уровней sCysC и SCr. Разница концентраций sCysC между группой «цисплатин + дексаметазон» и группой «цисплатин + физиологический раствор» оказалась статистически значимой ($4,4 \pm 0,9$ против $3,1 \pm 0,8$ мг/л; $p=0,04$) [59].

Исследование X.R. Zhu et al. (2019 г.) продемонстрировало аналогичные результаты. Обнаружено повышение концентрации sCysC у лабораторных крыс после внутримышечного введения дексаметазона в дозе 1 мг/кг/сут, при этом СКФ оставалась на прежнем уровне. Уровень sCysC оценивали с применением иммуноферментного анализа, СКФ определяли с помощью экзогенного биомаркера инулина. После 2-дневной терапии в группе крыс, получавших дексаметазон, концентрация sCysC составила $2,17 \pm 0,14$ мкг/мл, а в контрольной группе – $1,48 \pm 0,04$ мкг/мл ($p < 0,05$). После введения антагониста ГКС-рецепторов уровень sCysC снижился до $1,62 \pm 0,06$ мкг/мл, нивелируя эффект дексаметазона [61].

В проспективном обсервационном когортном исследовании S. Liang et al. (2020 г.) изучали диагностические возможности sCysC для ОПП на фоне терапии ГКС у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Оценивали разницу в уровнях sCysC в группах с гормональной терапией ($n=240$) и без нее ($n=960$). Концентрации sCysC у больных, получавших ГКС, оказались выше по сравнению с пациентами без гормональной терапии (0,940 и 0,810 мг/л; $p < 0,001$), но при этом ГКС не влияли на диагностическую ценность sCysC для ОПП. Авторы не обнаружили дозозависимого эффекта между приемом ГКС и уровнями sCysC [62].

Другие заболевания и состояния / Other diseases and conditions

Известно, что и при других заболеваниях и состояниях отмечается увеличение концентрации sCysC. К ним относятся некоторые онкологические патологии, преэклампсия, болезнь Альцгеймера [63, 64].

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЦИСТАТИНА С ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ПРИ COVID-19 / PROGNOSTIC VALUE OF CYSTATIN C FOR PREDICTING ADVERSE OUTCOMES IN COVID-19

Результаты нашей исследовательской работы продемонстрировали существующую связь между уровнями sCysC и uCysC и неблагоприятным исходом у больных с пневмонией тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19. Получилось, что uCysC – высокоинформативный (AUC ROC 0,938; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,867–1,000; $p=0,000$), а sCysC – информативный (AUC ROC 0,863; 95% ДИ 0,738–0,988; $p=0,000$) предиктор летального исхода при пневмониях, ассоциированных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 [65].

По нашему мнению, высокие уровни sCysC и uCysC у умерших больных связаны с более выраженным системным воспалением и потенцированной последним усиленной продукцией CysC ядро-содержащими клетками [54]. Аналогичная связь между sCysC и тяжестью течения подтверждена и в метаанализе A. Zinellu et al. (2021 г.), включившем 13 исследований и 2510 пациентов [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Несмотря на реактивное изменение уровня CysC при некоторых заболеваниях и состояниях, он зарекомендовал себя как надежный диагностико-прогностический маркер ОПП с высокой чувствительностью и специфичностью, имеющий ценность для определения успешности заместительной почечной терапии и возможности ее завершения, последующей хронизации почечной дисфункции, ранней и поздней летальности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 30.03.2024 В доработанном виде: 22.07.2024 Принята к печати: 27.08.2024 Опубликована: 30.09.2024</p>	<p>Received: 30.03.2024 Revision received: 22.07.2024 Accepted: 27.08.2024 Published: 30.09.2024</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
<p>Магомедалиев М.О. – дизайн исследования, обзор публикаций по теме, анализ данных, написание текста; Корабельников Д.И. – дизайн исследования, обзор публикаций по теме, анализ данных, написание текста, научное редактирование. Авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи</p>	<p>Magomedaliev M.O. – study design, review of relevant publications, data analysis, text writing; Korabelnikov D.I. – study design, review of relevant publications, data analysis, text writing, scientific editing. The authors have read and approved the final version of the manuscript</p>
Конфликт интересов	Conflict of interests
<p>Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов</p>	<p>The authors declare no conflict of interests</p>
Финансирование	Funding
<p>Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки</p>	<p>The authors declare no funding</p>
Благодарность	Acknowledgement
<p>Авторы выражают благодарность С.Е. Хорошилову, д.м.н., заслуженному врачу Российской Федерации, заведующему отделением гемодиализа ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России (г. Москва), за идею проведения настоящего обзора</p>	<p>The authors are grateful to S.E. Khoroshilov, Dr. Sci. Med., Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Hemodialysis Department of Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow), for the idea of conducting this review</p>
Этические аспекты	Ethics declarations
<p>Неприменимо</p>	<p>Not applicable</p>
Комментарий издателя	Publisher's note
<p>Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации</p>	<p>The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content</p>
Права и полномочия	Rights and permissions
<p>ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование статьи регулируется исключительно условиями Договора и действующим законодательством</p>	<p>IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of the publishing agreement and applicable law</p>

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при пневмонии. *Российский медико-социальный журнал*. 2019; 1 (1): 59–73. <https://doi.org/10.35571/RMSJ.2019.1.006>.
[Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. Acute kidney injury in patients with pneumonia. *Russian Medical and Social Journal*. 2019; 1 (1): 59–73 (in Russ.). <https://doi.org/10.35571/RMSJ.2019.1.006>.]
- White C.A., Akbari A., Allen C., et al. Simultaneous glomerular filtration rate determination using inulin, iohexol, and 99mTc-DTPA demonstrates the need for customized measurement protocols. *Kidney Int*. 2021; 99 (4): 957–66. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.044>.
- Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Цистатин С: диагностическое и прогностическое значение при остром повреждении почек. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (2): 220–31. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.249>.
[Korabelnikov D.I., Magomedaliev M.O. Cystatin C: diagnostic and prognostic value in acute kidney injury. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (2). P. 220–31. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.249>.]
- Roos J.F., Doust J., Tett S.E., et al. 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>.
- Wang N., Han F., Pan J., et al. Serum Cys C predicts acute kidney injury in patients with acute pancreatitis: a retrospective study. *Arab J Gastroenterol*. 2023; 24 (4): 238–44. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2023.09.003>.
- Pei Y., Zhou G., Wang P., et al. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study. *Eur J Med Res*. 2022; 27 (1): 39. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00654-7>.
- Bagheri S., Esmaeeli M., Ravanshad Y., et al. Cystatin C as a biomarker of acute kidney injury in a group of critically ill children in a pediatric intensive care unit. *J Renal Inj Prev*. 2018; 7 (4): 259–63. <https://doi.org/10.15171/jrip.2018.58>.
- Gharaibeh K.A., Hamadah A.M., El-Zoghby Z.M., et al. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2018; 3 (2): 337–42. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.10.012>.
- Yong Z., Pei X., Zhu B., et al. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 41012. <https://doi.org/10.1038/srep41012>.
- Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение цистатина-С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 14–22. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2243>.
[Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. The predictive value of cystatin C for AKI in patients with COVID-19. *General*

- Reanimatology*. 2023; 19 (2): 14–22 (in Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2243>]
11. Wei L., Ye X., Pei X., et al. Reference intervals for serum cystatin C and factors influencing cystatin C levels other than renal function in the elderly. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e86066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086066>.
 12. Foster J., Reisman W., Lepage N., Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21 (2): 235–8. <https://doi.org/10.1007/s00467-005-2075-6>.
 13. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002; 48 (5): 699–707.
 14. Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D., et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004; 65 (4): 1416–21. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x>.
 15. Köttgen A., Selvin E., Stevens L.A., et al. Serum cystatin C in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (3): 385–94. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.019>.
 16. He M., Ke P.F., Chen W.Y., et al. Clinical correlates and reference intervals for cystatin C in a Han population from Southeast China. *Clin Lab*. 2017; 63 (3): 607–15. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160807>.
 17. Ichihara K., Saito K., Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45 (9): 1232–6. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.504>.
 18. Poston J.T., Koyner J.L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019; 364: k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>.
 19. Oppert M., Engel C., Brunkhorst F.M., et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 23 (3): 904–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm610>.
 20. Davis J.S., He V., Anstey N.M., Condon J.R. Long term outcomes following hospital admission for sepsis using relative survival analysis: a prospective cohort study of 1,092 patients with 5 year follow up. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e112224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112224>.
 21. Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J., et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010; 14 (3): R85. <https://doi.org/10.1186/cc9014>.
 22. Mårtensson J., Martling C.R., Oldner A., Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (2): 576–81. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr358>.
 23. Leelahavanichkul A., Souza A.C.P., Street J.M., et al. Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarkers to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307 (8): F939–48. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00025.2013>.
 24. Dai X., Zeng Z., Fu C., et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015; 19 (1): 223. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0941-6>.
 25. Leem A.Y., Park M.S., Park B.H., et al. Value of serum cystatin C measurement in the diagnosis of sepsis-induced kidney injury and prediction of renal function recovery. *Yonsei Med J*. 2017; 58 (3): 604–12. <https://doi.org/10.3349/yjm.2017.58.3.604>.
 26. Ronco C., Haapio M., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (19): 1527–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>.
 27. Yang S., Song L., Zhao L., et al. Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017; 263: 60–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025>.
 28. Tuominen T., Jämsä T., Oksanen J., et al. Composite implant composed of hydroxyapatite and bone morphogenetic protein in the healing of a canine ulnar defect. *Ann Chir Gynaecol*. 2001; 90 (1): 32–6.
 29. Taleb S., Lacasa D., Bastard J.P., et al. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. *FASEB J*. 2005; 19 (11): 1540–2. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3673fje>.
 30. Correa S., Morrow D.A., Braunwald E., et al. Cystatin C for risk stratification in patients after an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (20): e009077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009077>.
 31. Hoke M., Amighi J., Mlekusch W., et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2010; 41 (4): 674–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.573162>.
 32. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80 (1): 17–28. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>.
 33. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (6): 1048–56. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh813>.
 34. Thomas M.C., Brownlee M., Susztak K., et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>.
 35. Oddoze C., Morange S., Portugal H., et al. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38 (2): 310–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.26096>.
 36. Mussap M., Dalla Vestra M., Fioretto P., et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002; 61 (4): 1453–61. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00253.x>.
 37. Tan G.D., Lewis A.V., James T.J., et al. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care*. 2004; 25 (11): 2004–9. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.11.2004>.
 38. Perlemoine C., Beauvieux M.C., Rigalleau V., et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism*. 2003; 52 (10): 1258–64. [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(03\)00193-8](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(03)00193-8).
 39. Zhou B., Zou H., Xu G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting diabetic nephropathy among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. 2018; 41 (6): 919–28. <https://doi.org/10.1159/000452593>.
 40. Patschan D., Müller G.A. Acute kidney injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol*. 2016; 2016: 6232909. <https://doi.org/10.1155/2016/6232909>.
 41. Deng Y., Wang L., Hou Y., et al. The influence of glycemic status on the performance of cystatin C for acute kidney injury detection in the critically ill. *Renal Fail*. 2019; 41 (1): 139–49. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1586722>.
 42. Yashiro M., Kamata T., Segawa H., et al. Comparisons of cystatin C with creatinine for evaluation of renal function in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2009; 13 (6): 598–604. <https://doi.org/10.1007/s10157-009-0202-6>.
 43. Wang S., Liu Q., Guo F., et al. Clinical utility of serum cystatin C for prediction of multi-vessel disease by coronary angiography in type 2 diabetes mellitus patients with normal renal function. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20 (1): 183. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01475-4>.

44. Servais A., Giral P., Bernard M., et al. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med.* 2008; 121 (5): 426–32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.040>.
45. Sahakyan K., Lee K.E., Shankar A., Klein R. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2011; 54 (6): 1335–40. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2096-6>.
46. Mao Q., Zhao N., Wang Y., et al. Association of cystatin C with metabolic syndrome and its prognostic performance in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome with preserved renal function. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 8541402. <https://doi.org/10.1155/2019/8541402>.
47. Dedual M.A., Wueest S., Challa T.D., et al. Obesity-induced increase in cystatin C alleviates tissue inflammation. *Diabetes.* 2020; 69 (9): 1927–35. <https://doi.org/10.2337/db19-1206>.
48. Quinton L.J., Walkey A.J., Mizgerd J.P. Integrative physiology of pneumonia. *Physiol Rev.* 2018; 98 (3): 1417–64. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2017>.
49. Naour N., Fellahi S., Renucci J.F., et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity.* 2009; 17 (12): 2121–6. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.96>.
50. 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 (2): 221–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34487>.
51. Qin Q., Yang M., Ke W., et al. Serum cystatin C is closely associated with euthyroid Hashimoto's thyroiditis in adult female Chinese patients. *J Int Med Res.* 2020; 48 (8): 0300060520952973. <https://doi.org/10.1177/0300060520952973>.
52. Fricker M., Wiesli P., Brändle M., et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003; 63 (5): 1944–7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00925.x>.
53. Wiesli P., Schwegler B., Spinass G.A., et al. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta.* 2003; 338 (1–2): 87–90. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.07.022>.
54. Schmid C., Ghirlanda-Keller C., Zwimpfer C., Zoidis E. Triiodothyronine stimulates cystatin C production in bone cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 419 (2): 425–30. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.02.040>.
55. Wang F., Pan W., Wang H., et al. The impacts of thyroid function on the diagnostic accuracy of cystatin C to detect acute kidney injury in ICU patients: a prospective, observational study. *Crit Care.* 2014; 18 (1): R9. <https://doi.org/10.1186/cc13186>.
56. Zhang D., Gao L., Ye H., et al. Impact of thyroid function on cystatin C in detecting acute kidney injury: a prospective, observational study. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 41. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1201-9>.
57. Schanz M., Pannes D., Dippon J., et al. The influence of thyroid function, inflammation, and obesity on risk prediction of acute kidney injury by cystatin C in the emergency department. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41 (5): 604–13. <https://doi.org/10.1159/000447929>.
58. Manetti L., Pardini E., Genovesi M., et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28 (4): 346–9. <https://doi.org/10.1007/BF03347201>.
59. Pianta T.J., Pickering J.W., Succar L., et al. Dexamethasone modifies cystatin C-based diagnosis of acute kidney injury during cisplatin-based chemotherapy. *Kidney Blood Press Res.* 2017; 42 (1): 62–75. <https://doi.org/10.1159/000469715>.
60. Yamawaki C., Takahashi M., Takara K., et al. Effect of dexamethasone on extracellular secretion of cystatin C in cancer cell lines. *Biomed Rep.* 2013; 1 (1): 115–8. <https://doi.org/10.3892/br.2012.21>.
61. Zhu X.R., Ge N., Wang Y., et al. Corticosteroids significantly increase cystatin C levels in the plasma by promoting cystatin C production in rats. *Renal Fail.* 2019; 41 (1): 698–703. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1638798>.
62. Liang S., Shi M., Bai Y., et al. The effect of glucocorticoids on serum cystatin C in identifying acute kidney injury: a propensity-matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 519. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02165-1>.
63. Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front Biosci.* 2008; 13: 5406–20. <https://doi.org/10.2741/3089>.
64. Garcia-Carretero R., Vigil-Medina L., Barquero-Perez O., et al. Cystatin C as a predictor of cardiovascular outcomes in a hypertensive population. *J Hum Hypertens.* 2017; 31 (12): 801–7. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.68>.
65. Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (3): 4–11. <https://doi.org/https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-4-11>.
- [Korabelnikov D.I., Magomedaliev M.O., Khoroshilov S.E. Prognostic value of cystatin C as a predictor of adverse outcome in severe pneumonia associated with COVID-19. *General Reanimatology.* 2023; 19 (3): 4–11 (in Russ.). <https://doi.org/https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-4-11>.]
66. Zinellu A., Mangoni A.A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2022; 35 (1): 59–68. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01139-2>.

Сведения об авторах / About the authors

Магомедалиев Магомедали Омарасхабович / Magomedali O. Magomedaliev – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0483-1050>.

Scopus Author ID: 58284748000. eLibrary SPIN-code: 1474-8905. E-mail: magomedalim@mail.ru.

Корабельников Даниил Иванович, к.м.н., доцент / Daniil I. Korabelnikov, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>.

Scopus Author ID: 7801382184. eLibrary SPIN-code: 7380-7790.