Эндогенные маркеры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни

Павлова В.С.¹,
Крючко Д.С.²,
Подуровская Ю.Л.¹,
Пекарева Н.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное медико-биологическое агентство, 123182, г. Москва, Российская Федерация

Динамическая оценка функционального состояния почек у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей является основным критерием развития, прогрессирования процессов ремоделирования почечной ткани, эффективности противовоспалительной терапии и хирургических методов восстановления уродинамики. Основным маркером следует обозначить скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Наиболее достоверным способом определения СКФ является метод, основанный на клиренсе экзогенных маркеров. Однако у детей, особенно первых лет жизни, этот метод не получил широкого применения ввиду его инвазивности и трудоемкости исполнения, поэтому СКФ у детей обычно оценивают с использованием определения уровней эндогенных маркеров, таких как креатинин, β -трейс протеин, β_2 -микроглобулин, а также наиболее перспективного в настоящее время цистатина С.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности использования сывороточного цистатина С для определения СКФ у новорожденных и детей первого года жизни с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей и без таковых.

Материал и методы. В исследование были включены 66 новорожденных: с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (35 новорожденных) и без аномалий развития (31 новорожденный). Из исследования исключались новорожденные с хромосомными заболеваниями, получавшие глюкокортикоиды, врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями, острым почечным повреждением. У всех детей брали венозную кровь для определения уровней креатинина и цистатина С на 4–6-е сутки жизни после становления темпов диуреза, в группе детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей повторно брали кровь в возрасте 3–7 мес жизни.

Результаты. У детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, включенных в исследование (с диагнозами мегауретера, пиелозктазии, гидронефроза, мультикистоза, аутосомно-рецессивного поликистоза) в неонатальном периоде не наблюдалось снижения почечной функции. СКФ, рассчитанная по креатинину на 4–6-е сутки жизни, определялась ниже нормативных показателей (21,0–32,3 мл/мин/1,73 м²), что могло привести к ошибочному трактованию ситуации как нарушение функции почек с неверным определением стадии хронической болезни почек. В то же время СКФ, определенная с использованием концентрации цистатина С, находилась в пределах нормативных значений. После 3–7 мес уровень СКФ по креатинину в большей степени коррелирует с СКФ по цистатину С, однако тоже может быть причиной гипердиагностики снижения функции почек.

Заключение. Для оценки СКФ у детей первого года жизни (особенно у новорожденных в 1-ю неделю жизни) рекомендуется использовать формулы расчета по уровню цистатина С.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Эндогенные маркеры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020 Т. 8, № 4. С. 18–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-18-27>

Статья поступила в редакцию 12.08.2020. Принята в печать 09.11.2020.

Ключевые слова:

цистатин С, креатинин, β -трейс протеин, β_2 -микроглобулин, почечная функция, скорость клубочковой фильтрации, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, новорожденные

Endogenous markers for assessing the glomerular filtration rate in newborns and children of the first year of life

Pavlova V.S.¹,
Kryuchko D.S.²,
Podurovskaya Yu.L.¹,
Pekareva N.A.¹

¹ Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, 123182, Moscow, Russian Federation

Dynamic assessment of the functional state of the kidneys in children with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract is the main criterion for the development, progression of renal tissue remodeling processes, the effectiveness of anti-inflammatory therapy and surgical methods for restoring urodynamics. The main marker should be the glomerular filtration rate (GFR). The most reliable method for determining GFR is the method based on the clearance of exogenous markers. However, in children, especially in the first years of life, this method has not received widespread use due to its invasiveness and laboriousness of execution; therefore, GFR in children is usually assessed using the determination of the levels of endogenous markers such as creatinine, β -trace protein, β_2 -microglobulin, as well as the most promising at present – cystatin C.

The aim – to conduct a comparative analysis of the effectiveness of using serum cystatin C to determine the glomerular filtration rate in newborns and children of the first year of life with and without congenital anomalies of the kidneys and urinary tract.

Material and methods. The study included 66 newborns: with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (35 newborns) and without anomalies (31 newborns). The study excluded newborns with chromosomal diseases, treated with glucocorticosteroids, with congenital malformations of the cardiovascular system, with oncological diseases, with acute renal injury. All children underwent venous blood sampling to determine the levels of creatinine and cystatin C on the 4–6th day of life after the formation of the rate of diuresis; in the group of children with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, blood was taken again at the age of 3–7 months of life.

Results. In children with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract included in the study (with diagnoses of megaureter, pyeloectasia, hydronephrosis, multicystic, autosomal recessive polycystic disease), no decrease in renal function was observed in the neonatal period. The glomerular filtration rate, calculated on the basis of creatinine at 4–6 days of life, was determined below the standard indicators (21.0–32.3 ml/min/1.73 m²), which could lead to an erroneous interpretation of the situation as impaired renal function with an incorrect definition stages of chronic kidney disease. At the same time, the glomerular filtration rate, determined using the concentration of cystatin C, was within the standard values. After 3–7 months, creatinine GFR correlates to a greater extent with cystatin C GFR, but it can also cause overdiagnosis of decreased renal function.

Conclusion. To assess GFR in children of the first year of life (especially in newborns in the first week of life), it is recommended to use formulas that uses serum cystatin C.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Yu.L., Pekareva N.A. Endogenous markers for assessing the glomerular filtration rate in newborns and children of the first year of life. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (4): 18–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-18-27> (in Russian)

Received 12.08.2020. **Accepted** 09.11.2020.

Keywords:

cystatin C, creatinine, β -trace protein, β_2 -microglobulin, renal function, glomerular filtration rate, congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, newborns

Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей необходима как для выявления почечной патологии, так и для мониторинга состояния почек при различных хирургических вмешательствах, при прогрессировании хронического заболевания, а также для адекватного дозирования лекарственных средств и определения степени их токсичности. СКФ отображает скорость прохождения жидкости через гломерулярную мембрану и зависит от скорости кровотока через почечные артерии, поэтому сопровождающее физический рост увеличение сердечно-

го выброса определяет увеличение СКФ. Вследствие этого абсолютная СКФ (мл/мин) у взрослых значительно выше, чем у детей. Чтобы стандартизировать различия в размере тела СКФ у детей нормализуется к площади поверхности тела взрослого человека (т.е. 1,73 м²) и выражается в мл/мин/1,73 м².

Помимо почечного кровотока, еще одним важным фактором, определяющим СКФ, является число функционирующих нефронов. В период внутриутробного развития нефроны образуются вплоть до 32–36-й недели беременности.

Хотя доношенные новорожденные имеют такое же число нефронов, как и взрослые, их СКФ составляет всего около 20 мл/мин/1,73 м², в то время как у взрослых этот показатель равен 90–170 мл/мин/1,73 м². В первые недели жизни созревание нефронов приводит к быстрому росту СКФ. К возрасту 1–2 лет СКФ достигает уровня взрослых [1].

Недоношенные дети, родившиеся до окончания нефрогенеза, имеют меньшую почечную массу при рождении. Нефрогенез у них продолжается до 40 дней после рождения, что приводит к увеличению функции почек, но у крайне недоношенных детей нормальное число нефронов не будет достигнуто [2].

Экзогенные маркеры почечной функции

Как и у взрослых, СКФ у детей можно измерить путем инъекции экзогенного маркера, который инертен и выводится исключительно благодаря механизму почечной фильтрации. Наиболее точным методом для измерения СКФ является клиренс инулина (полимера фруктозы с молекулярной массой около 5000 Да) [3]. При непрерывном введении инулина СКФ рассчитывается по сывороточной концентрации инулина и его экскреции с мочой. Это трудоемкая процедура, требующая неоднократного забора крови и катетеризации мочевого пузыря, она сложновыполнима у детей. В качестве альтернативы для измерения СКФ имеются методы, основанные на очищении плазмы после однократной инъекции экзогенных маркеров: инулина, иогексола, ⁵¹Cr-ЭДТА, ^{99m}Tc-DTPA и иоталамата, однако эта методика также не является оптимальной для детей ввиду своей трудоемкости, высокой стоимости и инвазивности.

В клинической практике СКФ можно определить также путем измерения клиренса креатинина, определяя уровень креатинина в сыворотке крови и сравнивая с уровнем креатинина в моче, собранной за определенное время, обычно за сутки. Информативность данного метода невысока из-за трудности в исполнении [4].

В настоящее время оценка СКФ, основанная на концентрациях эндогенных маркеров (цистатин С, β-трейс протеин и β₂-микроглобулин в сыворотке), наиболее удобна в применении и является рекомендуемым методом диагностики, что отражено в международных клинических рекомендациях (в том числе в Австралии, Голландии и др.) [5].

Эндогенные маркеры почечной функции

СКФ можно оценить с помощью формул, основанных на определении эндогенных маркеров сыворотки. Идеальный эндогенный маркер для оценки СКФ должен обладать следующими свойствами:

1. Иметь постоянную скорость образования.
2. Свободно проходить через мембрану клубочков.
3. Не связываться с белками плазмы.

4. Экскретироваться исключительно путем клубочковой фильтрации, без почечного метаболизма и без канальцевой реабсорбции и секреции.

5. Точно определяться с помощью автоматических анализов.

6. Не зависеть от внепочечных факторов (роста, массы тела, диеты, физической активности, медикаментов и др.).

7. Быть экономически выгодным.

Несколько эндогенных маркеров отвечает большинству этих требований: креатинин, цистатин С, β-трейс протеин и β₂-микроглобулин (табл. 1).

Наиболее часто используемым эндогенным маркером состояния функции почек, с помощью которого может быть рассчитана СКФ в клинической практике, является сывороточный **креатинин**. Креатинин представляет собой небольшую молекулу с молекулярной массой 113 Да и изоэлектрической точкой 8,74. Креатинин является конечным продуктом метаболизма креатинфосфата, синтезируемого в печени и почках из трех аминокислот: глицина, метионина, аргинина. Креатинфосфат служит главным источником АТФ (аденозинтрифосфата) для мышечной ткани, где в результате его дефосфорилирования креатинфосфокиназой образуются энергия и креатинин. Помимо выработки эндогенного креатинина, на уровень креатинина в сыворотке может влиять потребление в пищу мяса и рыбы. Креатинин является физиологически инертным веществом, не связанным с белком, полностью выделяющимся из организма почками путем клубочковой фильтрации [3].

Лекарственными средствами, ингибирующими секрецию канальцевого креатинина, являются триметоприм, циметидин и фенофибрат. Их использование может привести к повышению концентрации креатинина, что не связано с ухудшением клубочковой фильтрации [3]. Единица СИ, используемая при

Таблица 1. Характеристика эндогенных маркеров почечной функции

Маркер	Молекулярная масса	Место синтеза	Объем распределения	Внепочечные факторы, влияющие на уровень маркера
Креатинин	113 Да	Мышечные клетки	Все жидкости организма	Мышечная масса, потребление мяса, рыбы, триметоприм, циметидин и фенофибрат, возраст, пол, внутреннее кровоотечение, обезвоживание
β ₂ -Микроглобулин	11,8 кДа	Все ядросодержащие клетки, кроме эритроцитов	Внеклеточная жидкость	Вирусные инфекции, новообразования, терапия глюкокортикоидами
β-Трейс протеин	20–31 кДа	Глиальные клетки и сосудистые сплетения ЦНС	Внеклеточная жидкость	Терапии глюкокортикоидами
Цистатин С	13,4 кДа	Все ядросодержащие клетки	Внеклеточная жидкость	Заболевания щитовидной железы, терапия глюкокортикоидами, кардиомиопатия, ишемия миокарда, сердечная недостаточность

измерении креатинина, – мкмоль/л, некоторые лаборатории измеряют креатинин в мг/дл. Коэффициент пересчета: мг/дл $\times$ 88,4 = мкмоль/л. У новорожденных наблюдается относительно высокий уровень креатинина в сыворотке крови в течение 1-й недели жизни, ввиду того что он является небольшой молекулой, способной проходить через фетоплацентарный барьер. Поэтому у новорожденных, особенно недоношенных, на 1-й неделе жизни данный параметр характеризует скорее материнский, а не неонатальный уровень [6].

Повышение уровня сывороточного креатинина >106 мкмоль/л на 1-й неделе жизни, >88 мкмоль/л у детей старше 1 нед жизни и особенно нарастание его уровня при наблюдении в динамике являются прогностически неблагоприятными признаками [7]. Использование креатинина в качестве маркера СКФ ограничено тем, что он не чувствителен к легкому и умеренному снижению СКФ, зависит от пола, возраста, уровня метаболизма в мышечной ткани, диеты и принимаемых пациентом медикаментов.

В литературе имеются данные об оценке уровня гломерулярной фильтрации и канальцевой дисфункции с помощью определения **β_2 -микроглобулина** как в крови, так и в моче радионуклидным методом. β_2 -Микроглобулин представляет собой небольшой белок с молекулярной массой 11,8 кДа, состоящий из 100 аминокислот из основных молекул легкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I, который находится на поверхности всех ядродержащих клеток, кроме эритроцитов. Особенностью этого маркера является то, что он почти полностью метаболизируется почками, реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах. В норме в моче выявляется в следовых количествах, и повышение его уровня указывает на преимущественно канальцевой генез протеинурии. Увеличение β_2 -микроглобулина в сыворотке крови говорит либо о его повышенном синтезе, либо об уменьшении его фильтрации почками. Самые высокие концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке крови обнаруживаются сразу после рождения с их последующим снижением в первые 2 года жизни. По данным одних авторов, референсные значения находятся в диапазоне 1,19–2,25 мг/л для обоих полов в возрасте от 2 лет [8], другие отмечают снижение концентрации β_2 -микроглобулина в возрасте с 2 до 18 лет на 0,034 мг/л/год [9]. В целом референсный диапазон составляет 1,0–2,3 мг/л. Использование β_2 -микроглобулина имеет свои ограничения у новорожденных, так как его наличие в моче может отмечаться при незрелости канальцевого аппарата почек. Глюкокортикоиды снижают концентрацию β_2 -микроглобулина дозозависимым образом. До настоящего времени нет международно признанной референсной методики выполнения измерений или стандартного образца (калибратора), что затрудняет сравнение измерений, выполненных с использованием различных методик [10].

β -Трейс протеин, также известный как **простагландин-D-синтаза липокалинового типа**, представляет собой небольшой гликопротеин, состоящий из 190 аминокислот с молекулярной массой в диапазоне от 20 до 31 кДа, в зависимости от степени N-гликозилирования. β -Трейс протеин

синтезируется главным образом в центральной нервной системе глияльными клетками и сосудистым сплетением и является одним из основных компонентов спинномозговой жидкости. В сыворотку β -трейс протеин попадает путем резорбции из спинномозговой жидкости. Впоследствии печень удаляет молекулы β -трейс протеина с меньшими углеводными остатками, уменьшая диапазон молекулярной массы β -трейс протеина в сыворотке до 26–29 кДа. Хотя это самый большой из трех низкомолекулярных белковых маркеров СКФ, β -трейс протеин удаляется почти исключительно через почки, а его концентрации в сыворотке тесно связаны с СКФ. Как и в случае с другими маркерами, уровень β -трейс протеина в сыворотке крови является самым высоким непосредственно после рождения как у доношенных, так и у недоношенных детей. Эти уровни заметно снижаются в первые дни после рождения и менее значимо в первые 2 года. С 2 лет контрольные значения стабилизируются на уровне около 0,7 мг/л (верхний предел 1,0 мг/л) и не зависят от возраста или пола. Хотя исследования возможности трансплацентарного обмена β -трейс протеина не проводились, весьма вероятно, что результаты, свидетельствующие об отсутствии трансплацентарного обмена цистатина С и β_2 -микроглобулина, могут быть перенесены на β -трейс протеин. Это подтверждается тем, что при исследовании β -трейс протеина в венозной и артериальной пуповинной крови его концентрации были идентичны, а это свидетельствует об отсутствии трансплацентарного обмена, синтеза β -трейс протеина плацентой или его деградации. В детском возрасте β -трейс протеин, по-видимому, сравним с цистатином С и β_2 -микроглобулином. У педиатрических пациентов с дефектами нервной трубки корреляция СКФ, рассчитанная по β -трейс протеину, выше, чем по креатинину, но уступает СКФ, рассчитанному по цистатину С [3, 8].

Одним из наиболее перспективных и изучаемых маркеров почечной функции в настоящее время является **цистатин С**. Он представляет собой негликолизированный белок, принадлежащий к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при pH 9,3. Впервые цистатин С был выявлен в моче и ликворе у пациентов с почечной недостаточностью. Все ядродержащие клетки с постоянной скоростью синтезируют цистатин С, он свободно фильтруется через клубочковую мембрану и полностью метаболизируется в почках, не секретируясь проксимальными почечными канальцами [11]. Единица СИ измерения цистатина С – мг/л. Уровень сывороточного цистатина С в норме обусловлен непрерывной скоростью его синтеза и постоянной элиминацией из организма преимущественно почками.

Повышение уровня цистатина С происходит при патологиях, обусловленных увеличением его синтеза или снижением выведения. При распространении злокачественных опухолей и ремоделировании миокарда он является стимулятором синтеза или распада внеклеточных структур в сосудистых стенках, в отсутствии патологии со стороны сердца, щитовидной железы, злокачественных новообразований и терапии глюкокортикоидами; благодаря преимущественно почечному механизму элиминации цистатин С может быть

надежным маркером состояния почечной фильтрации. Определение в сыворотке крови концентрации цистатина С помогает с помощью специальных формул рассчитать значение СКФ. Референсные значения цистатина С более высокие у новорожденных, снижаются в течение первого года жизни, оставаясь стабильными до 50 лет с дальнейшим повышением. В последнее время появились единичные публикации, указывающие на зависимость уровня цистатина С от пола, возраста (периода пубертата) [12], однако эти исследования носят единичный характер и требуют дальнейшего подтверждения.

Цистатин С рассматривается как оптимальный маркер оценки фильтрационной функции почек у детей. Он не зависит от массы тела, длины тела ребенка, а также от материнского уровня цистатина С. Таким образом, цистатин С

может являться надежным маркером нарушенной почечной фильтрации и стать ключевым показателем оценки функции почек в неонатальной практике, особенно у детей с пороками развития почек мочевой системы. На данный момент проведены многочисленные исследования по изучению применения уровня цистатина С для оценки почечной функции при различных патологических состояниях у новорожденных: оценка функции почек при применении различных препаратов для анестезии [13], антибиотиков [14], оценка эффективности гемодиализа [15], стадии острого почечного повреждения [8, 16].

Таким образом, в настоящее время наиболее достоверным является расчет СКФ по концентрации эндогенных маркеров у новорожденных и детей первого года жизни по формулам, основанным на уровне цистатина С в сыворотке

Таблица 2. Формулы для определения скорости клубочковой фильтрации, основанные на концентрации эндогенных маркеров

Формулы, основанные на концентрации одного маркера	
Формулы, основанные на сывороточной концентрации креатинина	Формула Шварца–Лиона (мл/мин/1,73 м ²) [17]: СКФ = $k \times \text{рост (см)} / \text{креатинин (мг/дл)}$; $k = 0,419$ для мальчиков > 13 лет; $k = 0,373$ для всех остальных
	Обновленная формула Шварца, 2009 (мл/мин/1,73 м ²) [18, 19]: СКФ = $k \times \text{рост (см)} / \text{креатинин (мг/дл)}$; $k = 0,413$
	Улучшенная формула Шварца (мл/мин/1,73 м ²) [20]: СКФ = $k \times \text{рост (см)} / \text{креатинин (мг/дл)}$; $k = 0,0414 \times \text{возраст (годы)} + 0,3018$
	Формула Поттеля (мл/мин/1,73 м ²) [21]: СКФ = $107,3 / \text{креатинин (мг/дл)} / Q$; $Q = 0,21 + 0,057 \times \text{возраст (годы)} - 0,0075 \times \text{возраст (годы)}^2 + 0,00064 \times \text{возраст (годы)}^3 + 0,000016 \times \text{возраст (годы)}^4$ для мальчиков; $Q = 0,23 + 0,034 \times \text{возраст (годы)} - 0,0018 \times \text{возраст (годы)}^2 + 0,00017 \times \text{возраст (годы)}^3 + 0,0000051 \times \text{возраст (годы)}^4$ для девочек
	Формула Запителли (мл/мин/1,73 м ²) [22]: СКФ = $75,94 / (\text{цистатин С (мг/л)})^{1,17}$
Формулы, основанные на сывороточной концентрации цистатина С	Формула Хоука (мл/мин/1,73 м ²) [23]: СКФ = $80,35 / \text{цистатин С (мг/л)} - 4,32$
	Формула Филлера (мл/мин/1,73 м ²) [23]: $\text{Log(СКФ)} = 1,962 + [1,123 \times \text{log (1/цистатин С (мг/л))}]$
	Формула Шварца (мл/мин/1,73 м ²) [24]: СКФ = $40,6 \times [1,8 / \text{цистатин С (мг/л)} / 1,17]^{0,93}$
	Формула Поттеля (мл/мин/1,73 м ²) [25]: СКФ = $107,3 \times \text{цистатин С (мг/л)} / 0,82$
	Формула Икезумы (мл/мин/1,73 м ²) [26]: СКФ = $149 [1/\beta_2\text{-микроглобулин (мг/л)}] + 9,15$
Формулы, основанные на сывороточной концентрации β_2 -микроглобулина	Формула Аббинка (мл/мин/1,73 м ²) [27]: СКФ = $-35,20 + 122/74 \times \beta\text{-трейс протеин (мг/л)}^{0,5}$
	Формула Бенламри (мл/мин/1,73 м ²) [28]: СКФ = $79,8 \times (1/\beta\text{-трейс протеин (мг/л)})^{0,9515}$
Формулы комбинированные, учитывающие сывороточную концентрацию креатинина и цистатина С	
	Формула Шварца (мл/мин/1,73 м ²) [24]: СКФ = $39,1 \times [\text{рост (см)} / \text{креатинин (мг/дл)}]^{0,516} \times 1,8 / \text{цистатин С (мг/л)}^{0,94} \times [30 / \text{азот мочевины крови (мг/дл)}]^{0,169} \times 1,099$ (если мужского пола) $\times [\text{рост (см)} / 1,4]^{0,188}$
	Формула Запителли (мл/мин/1,73 м ²) [23]: СКФ = $(507,76 \times e^{0,003 \times \text{рост}}) / (\text{цистатин С}^{0,635} \times \text{креатинин}^{0,547})$

Таблица 3. Общая характеристика 66 включенных в исследование пациентов

Показатель	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=31)	p
Пол: мальчики/девочки	23/12	16/8	>0,05
Срок гестации, нед	39 (36–41)	39 (34–41)	>0,05
Недоношенные (34–36 нед)	2 (6%)	3 (10%)	>0,05
Доношенные (37–41 нед)	33 (94%)	29 (90 %)	>0,05
Период выявления аномалии			
I триместр беременности	–	–	
II триместр беременности	10 (29%)	–	
III триместр беременности	25 (71%)	–	
Оценка по шкале Апгар (на 1-й/5-й минуте)	5–8/7–9	5–8/7–9	
Масса тела при рождении, г	3515 (2330–4930)	3460 (2240–4545)	>0,05
Рост при рождении, см	53 (47–58)	52 (46–55)	>0,05

крови. Он является оптимальным маркером, так как характеристики цистатина С отвечают практически всем параметрам, необходимым эндогенному маркеру СКФ, и его измерение доступно практически в любой лаборатории, так как оно выполняется на стандартных биохимических анализаторах, с использованием диагностических реагентов, имеющих международную стандартизацию и зарегистрированных в Российской Федерации.

Для расчета СКФ с использованием эндогенных маркеров предложены несколько формул (табл. 2).

Цель исследования – сравнительная характеристика эффективности использования уровня сывороточного цистатина С для определения СКФ у новорожденных и детей первого года жизни с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Материал и методы

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все беременные с врожденными пороками развития плода поступали в Центр по результатам пренатального консилиума. Критериями отбора пациентов для родоразрешения и дальнейшей госпитализации в отделения были аномалии развития почек и мочевыводящих путей, которые могут потребовать обследования и оперативного лечения в период новорожденности. Дальнейшее наблюдение и лечение проводили на базе отделения хирургии новорожденных Института неонатологии и педиатрии. Всего в исследование были включены 66 новорожденных без острого почечного повреждения и состояний, вызывающих повышение цистатина С и не связанных с нарушением функции почек. Из исследования исключали новорожденных с дегидратацией, мышечными заболеваниями, синдромальными аномалиями, злокачественными новообразованиями, гипертензией,

сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями печени или поджелудочной железы, были исключены дети, получавшие глюкокортикоиды. У родителей всех детей было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Забор венозной крови (1-я точка) для определения уровня креатинина, мочевины, цистатина С с последующим подсчетом СКФ был выполнен у 35 новорожденных с внутриутробно установленным диагнозом аномалии почек и мочевыводящих путей, подтвержденным после рождения, и у 31 новорожденного без аномалий почек и мочевыводящих путей (группа сравнения). Среди новорожденных с аномалиями почек 15 детей наблюдались с диагнозом «мегауретер», 6 детей с диагнозом «пиелозктазия», 5 детей с диагнозом «гидронефроз III–IV степени по классификации Общества урологии плода (Society for fetal Urology – SFU)», у 4 новорожденных диагностирован мультикистоз, 2 новорожденных с диагнозом «аутосомно-рецессивный поликистоз почек», 2 новорожденных с диагнозом «кистозная дисплазия» и 1 ребенок с диагнозом «гипоплазия почки». Повторный забор крови (2-я точка) в катамнезе был выполнен у 35 детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей в возрасте 3–7 мес жизни. Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 3.

Всем детям после рождения проводили комплекс обследований: ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, нейросонографию, эхокардиографию, общеклинические анализы крови и мочи; определяли группу крови и резус-фактор, выполняли биохимическое исследование крови с подсчетом СКФ по креатинину и цистатину С. При подтверждении диагноза аномалии почек и мочевыводящих путей проводили дополнительные обследования исходя из конкретной аномалии: микционную цистографию, магнитно-резонансную томографию, диагностическую цистоскопию,

Таблица 4. Сывороточные концентрации маркеров, используемых для расчета скорости клубочковой фильтрации

Показатель	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=31)	p
Сывороточный креатинин (1-я точка), мкмоль/л	58 (38–74)	53 (42–96)	>0,05
Сывороточный цистатин С (1-я точка), мг/л	1,22 (0,67–1,83)	1,20 (0,91–1,58)	>0,05
Сывороточный креатинин (2-я точка), мкмоль/л	43 (36–56)	–	–
Сывороточный цистатин С (2-я точка), мг/л	0,94 (0,56–1,46)	–	–

Таблица 5. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по креатинину и цистатину С

Группа, возраст	СКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м ²	СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	p
Основная группа, 4–6-е сутки	26,6 (95% ДИ 21,0–32,3)	60,3 (95% ДИ 39,2–81,3)	<0,01
Основная группа, 3–7 мес	61,3 (95% ДИ 54,0–68,5)	82,1 (95% ДИ 58,8–105,3)	<0,01
Контрольная группа, 4–6-е сутки	27,2 (95% ДИ 22,1–32,2)	61,3 (95% ДИ 51,6–70,9)	<0,01

генетическое исследование, консультации узких специалистов. Учитывая специфику отделения, плановую вакцинацию не проводили.

В табл. 4 представлены сывороточные концентрации креатинина и цистатина С у новорожденных.

Для расчета СКФ на основе креатинина использовали улучшенную формулу Шварца (мл/мин/1,73 м²), так как она учитывает дополнительные параметры, такие как рост и коэффициент *k*, зависящий от возраста:

$$\text{СКФ} = k \times [\text{рост (см)}/\text{креатинин (мкмоль/л)}].$$

Для расчета СКФ на основе сывороточной концентрации цистатина С использовали формулу Запителли (мл/мин/1,73 м²), которая, по данным литературы, позволяет наиболее точно рассчитать СКФ у новорожденных и детей раннего возраста:

$$\text{СКФ} = 75,94/[\text{цистатин С (мг/л)}]^{1,17}.$$

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft, США). В тексте и таблицах значения показателей, имеющих нормальное распределение, представлены как $M \pm \sigma$ (*M* – среднее, σ – стандартное отклонение; сывороточный креатинин и цистатин С), при ненормальном распределении – $Me \pm IQR$ (*Me* – медиана, *IQR* – межквартильный размах; СКФ по креатинину и цистатину С). Сравнивали количественные показатели в разных группах при помощи критерия Вилсона, при нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам общеклинических исследований у всех детей, включенных в исследование, отсутствовали воспалительные изменения в анализах мочи и крови.

Показатели креатинина у новорожденных в обеих группах были сопоставимы и составляли 38–74 мкмоль/л в основной группе и 42–96 мкмоль/л в группе сравнения, цистатина С 0,67–1,83 мг/л и 0,91–1,58 мг/л соответственно. При обследовании детей с врожденными аномалиями почек в анамнезе показатели креатинина были 36–56 мкмоль/л, цистатина С 0,56–1,46 мг/л.

После проведения расчетов СКФ на основе креатинина и цистатина С были получены следующие результаты. СКФ, рассчитанная по креатинину в группе детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, была сопоста-

вила с новорожденными без аномалий и составила 26,6 [95% доверительный интервал (ДИ) 21,0–32,3] и 27,2 (95% ДИ 22,1–32,2) мл/мин/1,73 м² соответственно, в то время как СКФ, рассчитанная по цистатину С, составила 60,3 (95% ДИ 39,2–81,3) и 61,3 (95% ДИ 51,6–70,9) мл/мин/1,73 м², что значительно различалось.

СКФ, рассчитанная по креатинину в группе детей с врожденными аномалиями почек, при катamnестическом наблюдении составляла 54,0–68,5 мл/мин/1,73 м², в то время как СКФ, рассчитанная по цистатину С, составила 58,8–105,3 мл/мин/1,73 м², что также значительно различалось между группами (табл. 5).

Как следует из данных табл. 5, у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, не имеющих острого почечного повреждения, не наблюдалось снижения почечной функции. СКФ, рассчитанная по креатинину на 4–6-е сутки жизни, определяется ниже нормативных показателей, что может ошибочно быть принято за нарушение функции почек. В возрасте 3–7 мес уровень СКФ по креатинину в большей степени коррелирует с СКФ по цистатину, однако тоже может давать повод для гипердиагностики снижения функции почек.

Обсуждение

В клинической практике диагноз почечного повреждения и градация степени хронической болезни почек (ХБП) ставится при снижении предполагаемой СКФ на 25%, поэтому для врача важным является точное определение СКФ без значимых погрешностей [12]. Клиренс экзогенных веществ является наиболее точным методом для оценки функций почек, но у этого метода есть множество ограничений, к тому же он доступен не во всех учреждениях и не подходит для частого мониторинга состояния почек. Поэтому в педиатрической практике чаще всего используются формулы, основанные на концентрации эндогенных веществ в плазме крови. Для оценки СКФ у детей во всем мире широко используются расчет СКФ по формулам Шварца по креатинину. Принимая во внимание физиологические особенности метаболизма креатинина у детей раннего возраста, оценка СКФ с использованием этого маркера недостаточно достоверна, особенно без учета возрастных изменений в выработке креатинина, коррекции по росту и массе тела. Необходимость внедрения новых стандартизированных критериев расчета СКФ у детей этой возрастной группы с подозрениями на нарушения почечной функции, особенно у пациентов из специфических популяций (новорожденные, пациенты со сниженной/повышенной массой тела, сниженной/повышенной мышечной массой, онкобольные и др.), наиболее актуальна. Авторы из Канады Филлер,

Ли и др. отмечают, что эти группы часто составляют пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые требуют более пристального внимания к функции почек, и неверная интерпретация СКФ может иметь значительные последствия. Эти группы пациентов нуждаются в альтернативных методах измерения функции почек для более точной оценки [29]. Цистатин С является наиболее перспективным маркером для оценки СКФ у пациентов из специфических популяций, в том числе у новорожденных и детей первого года жизни. Поскольку цистатин С не зависит от мышечной массы, пола, его можно использовать без учета антропометрических данных [3].

Наше исследование содержит расчет по двум уравнениям СКФ на основе креатинина и цистатина С для использования у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей в периоде новорожденности и у детей первого года жизни.

В течение 1-й недели жизни, особенно у детей с аномалиями развития почек и мочевыводящих путей, бывают клинические ситуации, определяющие необходимость назначения различных лекарственных препаратов, в том числе потенциально нефротоксичных. Помимо этого, вопрос о сроках оперативной коррекции различных форм нарушений уродинамики напрямую зависит от динамической оценки функционального состояния почек. В таких ситуациях необходимо максимально точно определить СКФ. При определении СКФ исключительно по креатинину мы можем получить недостоверные показатели. Аналогичные результаты были получены авторами из медицинского центра Видант (Гринвилл, Северная Каролина, США), которые провели проспективное когортное исследование с участием недоношенных новорожденных (24–31 нед гестации). Ими отмечена более устойчивая оценка СКФ по цистатину С [30]. Сходные показатели СКФ, оцененные по цистатину С, были получены авторами из больницы Таунсвилл (Квинсленд, Австралия), которые сравнивали 2 группы новорожденных: доношенных и недоношенных [2].

Ограничения исследования

Основное ограничение нашего исследования – малый объем выборки. Кроме того, большинство включенных в исследование пациентов являются жителями других регионов РФ, что значительно затрудняло возможность их обследования в более старшем возрасте. В то же время, учитывая значительное разнообразие диагностических возможностей в различных регионах, мы не сочли возможным сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях. Повторный забор крови у здоровых новорожденных в возрасте 3–7 мес жизни не был одобрен этическим комитетом, что не позволило нам получить результаты у данной группы пациентов.

Заключение

Использование оценки СКФ по креатинину (по формуле Шварца) может привести к неправильной трактовке результатов и гипердиагностике сниженной клубочковой фильтрации, что важно при определении тактики ведения детей с врожденными пороками развития почек и мочевыводящих путей, повлиять на выбор дозы лекарственных препаратов.

В этой связи для оценки СКФ у детей первого года жизни (особенно у новорожденных в 1-ю неделю жизни) рекомендуется использование оценки уровня цистатина С.

Роль β_2 -микроглобулина и β -трейс протеина в педиатрической популяции еще предстоит определить. Их характеристики значительно совпадают с цистатином С, но имеются различия по экстраренальным влияниям на продукцию и элиминацию этих маркеров, что определяет возможность их определения как отдельно, так и в комбинации с другими маркерами функции почек.

В ситуации, когда требуется точная оценка СКФ, единственным достоверным методом является измерение клиренса экзогенных веществ [3].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Павлова Варвара Сергеевна (Varvara S. Pavlova) * – педиатр ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: vbulanova@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6361-5534>

Крючко Дарья Сергеевна (Daria S. Kryuchko) – доктор медицинских наук, профессор, начальник управления трансляционной медицины и инновационных технологий ФМБА России, член Европейского общества исследований в области педиатрии (ESPR), Москва, Российская Федерация

E-mail: krdarya@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9047-6050>

Подуровская Юлия Леонидовна (Yulia L. Podurovskaya) – кандидат медицинских наук, детский хирург, руководитель отделения хирургии новорожденных Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: y_podurovskaya@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9928-6234>

* Автор для корреспонденции.

Пекарева Наталья Аркадьевна (Natalia A. Pekareva) – доктор медицинских наук, педиатр, заведующий научно-консультативным педиатрическим отделением Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: n_pekareva@oparina4.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2710-864X>

ЛИТЕРАТУРА

1. Пугачев А.Г. Детская урология : руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 832 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)
2. Kandasamy Y., Rudd D., Smith R., Lumbers E.R., Wright I.M. Extra uterine development of preterm kidneys // *Pediatr. Nephrol.* 2018. Vol. 33, N 6. P. 1007–1012.
3. den Bakker E., Gemke R.J.B.J., Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018. Vol. 55, N 3. P. 163–183.
4. Soveri I., Berg U.B., Björk J. et al. Measuring GFR: a systematic review // *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 64. P. 411–424.
5. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney. Int. Suppl.* 2013. Vol. 3. P. 1–150.
6. Вельков В.В. Новые ренальные биомаркеры для неонатологии и педиатрии: цистатин С и NGAL // *Педиатрия.* 2015. № 94 (3). С. 167–174.
7. Matsuki M., Tanaka T., Maehana T., Kyoda Y., Ichihara K., Hashimoto K. et al. The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis // *Clin. Exp. Nephrol.* 2017. Vol. 21, N 5. P. 852–857.
8. Kelly J., Raizman J.E., Bevilacqua V. et al. Complex reference value distributions and partitioned reference intervals across the pediatric age range for 14 specialized biochemical markers in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents // *Clin. Chim. Acta.* 2015. Vol. 450. P. 196–202.
9. Ikezumi Y., Honda M., Matsuyama T. et al. Establishment of a normal reference value for serum b2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness // *Clin. Exp. Nephrol.* 2013. Vol. 17, N 1. P. 99–105.
10. Inker L.A., Tighiouart H., Coresh J. et al. GFR estimation using β -trace protein and β 2-microglobulin in CKD // *Am. J. Kidney. Dis.* 2016. Vol. 67, N 1. P. 40–48.
11. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.А. Цистатин С в современной медицине // *Нефрология.* 2012. Т. 16, № 1. С. 22–39.
12. Ziegelsch N., Vogel M., Müller E., Tremel N., Jurkutat A., Löffler M. et al. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage // *Pediatr. Nephrol.* 2019. Vol. 34, N 3. P. 449–457.
13. Duymaz G., Yağar S., Özgök A. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and low-flow desflurane anaesthesia on renal functions using cystatin C // *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2017. Vol. 45, N 2. P. 93–97.
14. Lau L., Al-Hsmaili Z., Harel-Sterling M., Pizzi M., Caldwell J.S., Piccioni M. et al. Serum cystatin C for acute kidney injury evaluation in children treated with aminoglycosides // *Pediatr. Nephrol.* 2017. Vol. 32, N 1. P. 163–171.
15. Fadel F.I., Mourad A.A., Abdel Rahman A.M.O., Bazaraa H.M., Mohamed M.F., El-Lebedy D.H. et al. Levels of cystatin C in low- and high-flux hemodialysis in children with end-stage renal disease // *Pediatr. Nephrol.* 2017. Vol. 32, N 9. P. 1603–1609.
16. Leem A.Y., Park M.S., Park B.H., Jung W.J., Chung K.S., Kim S.Y. 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. Vol. 58, N 3. P. 604–612.
17. Selistre L., De Souza V., Cochat P. et al. GFR estimation in adolescents and young adults // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23, N 6. P. 989–996.
18. Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20, N 3. P. 629–637.
19. Blufpand H.N., Westland R., van Wijk J.A., Roelandse-Koop E.A., Kaspers G.J., Bökenkamp A. Height-independent estimation of glomerular filtration rate in children: an alternative to the Schwartz equation // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163, N 6. P. 1722–1727.
20. Pottel H., Mottaghy F.M., Zaman Z., Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25, N 5. P. 927–934.
21. Pottel H., Hoste L., Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children // *Pediatr. Nephrol.* 2012. Vol. 27, N 6. P. 973–979.
22. Zappitelli M., Parvex P., Joseph L., Paradis G., Grey V., Lau S. et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48, N 2. P. 221–230.
23. Filler G., Huang S.-H.S., Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012. Vol. 50, N 12. P. 2081–2091.
24. Akbas N., Gonzalez G., Devaraj S. Evaluation of the lipid interference for Siemens BN ProSpec cystatin C assay using pediatric samples // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2015. Vol. 45, N 5. P. 562–564.
25. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J. et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52, N 1. P. 5–18.
26. Brochner-Mortensen J., Christoffersen J. Single injection (51Cr) EDTA plasma clearance determination in children using capillary blood samples // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1977. Vol. 37, N 7. P. 631–633.
27. Berg U.B., Nyman U., Bäck R. et al. New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance // *Pediatr. Nephrol.* 2015. Vol. 30, N 8. P. 1317–1326.
28. Counahan R., Chantler C., Ghazali S., Kirkwood B., Rose F., Barratt T.M. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children // *Arch. Dis. Child.* 1976. Vol. 51, N 11. P. 875–878.
29. Filler G., Lee M. Educational review: measurement of GFR in special populations // *Pediatr. Nephrol.* 2018. Vol. 33, N 11. P. 2037–2046.
30. Garg P., Hidalgo G. Glomerular filtration rate estimation by serum creatinine or serum cystatin C in preterm (<31 weeks) neonates // *Indian. Pediatr.* 2017. Vol. 54, N 6. P. 508–509.

REFERENCES

1. Pugachev A.G. Pediatric urology: a guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2009: 832 p. (Series «Library of a specialist doctor») (in Russian)
2. Kandasamy Y., Rudd D., Smith R., Lumbers E.R., Wright I.M. Extra uterine development of preterm kidneys. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33 (6): 1007–12.
3. den Bakker E., Gemke R.J.B.J., Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018; 55 (3): 163–83.
4. Soveri I., Berg U.B., Björk J., et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 64: 411–24.
5. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 1–150.
6. Вельков В.В. New renal biomarkers for neonatology and pediatrics: cystatin C and NGAL. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 94 (3): 167–74. (in Russian)
7. Matsuki M., Tanaka T., Maehana T., Kyoda Y., Ichihara K., Hashimoto K., et al. The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017; 21 (5): 852–7.

8. Kelly J., Raizman J.E., Bevilacqua V., et al. Complex reference value distributions and partitioned reference intervals across the pediatric age range for 14 specialized biochemical markers in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents. *Clin Chim Acta*. 2015; 450: 196–202.
9. Ikezumi Y., Honda M., Matsuyama T., et al. Establishment of a normal reference value for serum b2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17 (1): 99–105.
10. Inker L.A., Tighiouart H., Coresh J., et al. GFR Estimation Using β -Trace Protein and β 2-Microglobulin in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67 (1): 40–8.
11. Kayukov I.G., Smirnov A.V., Jemanuyel' V.L. Cystatin C in modern medicine. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2012; 16 (1): 22–39. (in Russian)
12. Ziegelsch N., Vogel M., Müller E., Tremel N., Jurkutat A., Löffler M., et al. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34 (3): 449–57.
13. Duymaz G., Yağar S., Özgök A. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and low-flow desflurane anaesthesia on renal functions using cystatin C. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017; 45 (2): 93–7.
14. Lau L., Al-Hsmaili Z., Harel-Sterling M., Pizzi M., Caldwell J.S., Piccioni M., et al. Serum cystatin C for acute kidney injury evaluation in children treated with aminoglycosides. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32 (1): 163–71.
15. Fadel F.I., Mourad A.A., Abdel Rahman A.M.O., Bazaraa H.M., Mohamed M.F., El-Lebedy D.H., et al. Levels of cystatin C in low- and high-flux hemodialysis in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32 (9): 1603–9.
16. Leem A.Y., Park M.S., Park B.H., Jung W.J., Chung K.S., Kim S.Y., 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.
17. Selistre L., De Souza V., Cochat P., et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (6): 989–96.
18. 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 (3): 629–37.
19. Blufpand H.N., Westland R., van Wijk J.A., Roelandse-Koop E.A., Kaspers G.J., Bökenkamp A. Height-independent estimation of glomerular filtration rate in children: an alternative to the Schwartz equation. *J Pediatr*. 2013; 163 (6): 1722–7.
20. Pottel H., Mottaghy F.M., Zaman Z., Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25 (5): 927–34.
21. Pottel H., Hoste L., Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27 (6): 973–9.
22. Zappitelli M., Parvex P., Joseph L., Paradis G., Grey V., Lau S., et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48 (2): 221–30.
23. Filler G., Huang S.-H.S., Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50 (12): 2081–91.
24. Akbas N., Gonzalez G., Devaraj S. Evaluation of the lipid interference for Siemens BN ProSpec cystatin C assay using pediatric samples. *Ann Clin Lab Sci*. 2015; 45 (5): 562–4.
25. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J., et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006; 52 (1): 5–18.
26. Brochner-Mortensen J., Christoffersen J. Single injection (51Cr) EDTA plasma clearance determination in children using capillary blood samples. *Scand J Clin Lab Invest*. 1977; 37 (7): 631–3.
27. Berg U.B., Nyman U., Bäck R., et al. New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30 (8): 1317–26.
28. Counahan R., Chantler C., Ghazali S., Kirkwood B., Rose F., Barratt T.M. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child*. 1976; 51 (11): 875–8.
29. Filler G., Lee M. Educational review: measurement of GFR in special populations. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33 (11): 2037–46.
30. Garg P., Hidalgo G. Glomerular filtration rate estimation by serum creatinine or serum cystatin C in preterm (<31 weeks) neonates. *Indian Pediatr*. 2017; 54 (6): 508–9.