

ной для предварительной оценки границ референсного интервала. Параметры распределения данной группы пациентов по измеренному прямым флуориметрическим методом уровню вДНК в плазме и сыворотке крови приведены в табл. 3.

Полученные нами данные сопоставимы с уровнем вДНК условно здоровых добровольцев по данным Н. Goldshtein [4] — 471 ± 203 нг/мл и R. Agassi [10] — 395 ± 248 нг/мл.

Результаты оценки внутрииндивидуальной и межиндивидуальной биологической вариабельности уровня вДНК в плазме и сыворотке крови приведены в табл. 4.

Индексы индивидуальности, рассчитанные на основе полученных данных о вариабельности показателя, оказались равными 0,47 и 0,29 (плазма и сыворотка соответственно). Согласно С. Fraser [9], такие значения соответствуют высокому вкладу индивидуальности, что позволяет предполагать необходимость учитывать при интерпретации данных динамики уровня вДНК плазмы и сыворотки крови именно коэффициент критической разницы (RCV).

Суммируя вышеизложенные наблюдения, можно говорить о перспективности исследования прямого флуориметрического метода количественного определения вДНК в связи с приемлемым для клинических исследований уровнем качества измерений, простотой процедуры и хорошей воспроизводимостью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jin D., Xie S., Mo Z., Liang Y., Guo B., Yu M. Circulating DNA-important biomarker of cancer. *J. Mol. Biomarkers Diagn.* 2012; S2: 009.
2. Schwarzenbach H., Chun F.K., Isbarn H., Huland H., Pantel K. Genomic profiling of cell-free DNA in blood and bone marrow of prostate cancer patients. *Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137: 811—9.
3. Board R.E., Williams V.S., Knight L., Shaw J., Greystoke A., Ranson M. et al. Isolation and extraction of circulating tumor DNA from patients with small cell lung cancer. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1137: 98—107.
4. Goldshtein H., Hausmann M.J., Douvdevani A. A rapid direct fluorescent assay for cell-free DNA quantification in biological fluids. *Ann. Clin. Biochem.* 2009; 46: 488—94.
5. Czeiger D., Shaked G., Eini H., Vered I., Belochitski O., Avriel A. et al. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a new simple fluorescent test in patients with primary colorectal cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 135: 264—70.
6. ICH Q2A: Validation of analytical methods: definitions and terminology. (CPMP/ICH/381/95); 1994.
7. ICH Q2B: Validation of analytical procedures: Methodology. (CPMP/ICH/381/95); 1996.
8. Nowatzke W., Woolf E. Best practices during bioanalytical method validation for the characterization of assay reagents and the evaluation of analyte stability in assay standards, quality controls, and study samples. *AAPS J.* 2007; 9(2): E117-22.
9. Fraser C.G. Biological Variation: From Principles to Practice. Washington: AACCPress; 2001.
10. Agassi R., Czeiger D., Shaked G., Avriel A., Sheynin J., Lavrenkov K. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a simple fluorescent test in patients with breast cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015; 143(1): 18—24.

Поступила 12.04.16
Принята к печати 15.05.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.3-06:616.61-002.3-074

Бачева И.В., Умбеталина Н.С., Ахмалтдинова Л.Л.

ВОЗМОЖНОСТИ СЫВОРОТОЧНОГО ЦИСТАТИНА С В ДИАГНОСТИКЕ ПИЕЛОНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Карагандинский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Казахстан, 100008, Караганда, Республика Казахстан

Цистатин С считается одним из маркеров функционального состояния почек у беременных. Настоящее исследование проводилось для оценки возможности его применения в качестве биологического маркера пиелонефрита у беременных. В исследовании приняли участие 126 беременных женщин с разными сроками гестации. Участницы были разделены на две группы: 1-я группа — с пиелонефритом (64 человека), 2-я группа — без пиелонефрита (62 человека). Сывороточные значения цистатина С определяли с помощью иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводился непараметрическими методами с использованием критерия Краскела—Уоллиса для сравнения 3 независимых групп и критерия Вилкоксона (Манна—Уитни) для апостериорных сравнений.

Сравнительный анализ значений цистатина С у беременных в зависимости от триместра выявил повышение его уровня, начиная со II триместра — 0,815 (0,622; 0,914), и более высокие значения в III триместре — 1,076 (0,917; 1,463) ($p = 0,0007$). Этот тренд повторяется при детальном изучении показателей цистатина С в каждой группе по отдельности. Различия в значениях цистатина С в двух группах в целом и между триместрами не достигали статистически значимых уровней. Однако в группе с пиелонефритом его значения в I и III триместрах были выше, чем в группе без пиелонефрита.

Наиболее высокие значения содержания цистатина С у беременных женщин ($p = 0,0007$) наблюдались в III триместре. Межгрупповые различия сывороточных значений содержания цистатина С не были обнаружены, что не позволяет рекомендовать его в качестве раннего маркера повреждения почек у беременных при пиелонефрите.

Ключевые слова: беременность; цистатин С; пиелонефрит.

Для цитирования: Бачева И.В., Умбеталина Н.С., Ахмалтдинова Л.Л. Возможности сывороточного цистатина С в диагностике пиелонефрита у беременных. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61(11): 772-776

DOI: 10.18821/0869-2084-2017-61-11-772-776

Для корреспонденции: Бачева Ирина Викторовна, асс. каф. внутренних болезней № 3, e-mail: irina_bacheva@mail.ru

Bacheva I.V., Umbetalina N.S., Akhmaldinova L.L.

THE POSSIBILITIES OF SERUM CYSTAMINE C IN DIAGNOSTIC OF PYELONEPHRITIS IN PREGNANT WOMEN

The Karagandinskii state medical university of Minzdrav of Kazakhstan, 100008 Karaganda, the Republic of Kazakhstan

The cystamine C is considered as one of markers of functional condition of pregnant women. The actual study was carried out to assess possibility of applying cystamine C as a biological marker of pyelonephritis in pregnant women. The sampling consisted of 126 pregnant women with various terms of gestation. The participants were separated in two groups. The group I included 64 women with pyelonephritis and the group II included 62 women without pyelonephritis. The serum values of cystamine C were detected using enzyme-linked immunosorbent assay. The statistical analysis was implemented using non-parametric methods, including Kruskal-Wallis criterion for comparison of 3 independent groups and Mann-Whitney (Wilcoxon) criterion for a posteriori comparisons.

The comparative analysis of values of cystamine C in pregnant women discovered, depending on term, increasing of its level since term II - 0.815 (0.622; 0.914) and even higher values in term III - 1.076 (0.917; 1.463) ($p=0.0007$). This trend repeats at minute analysis of indices of cystamine C in each group separately. The differences in values of cystamine C in two groups in total and between terms were lower statistically significant levels. However, in the group of women with pyelonephritis its values in terms I and III were higher than in the group of women without pyelonephritis. The highest values of content of cystamine C in pregnant women ($p=0.0007$) were observed in term III. The inter-group differences of serum values of content of cystamine C were absent that does not allow to recommend it as a early marker of damage of kidneys in pregnant women with pyelonephritis.

Key words: *pregnancy; cystamine C; pyelonephritis*

For citation: *Bacheva I.V., Umbetalina N.S., Akhmaldinova L.L. The possibilities of serum cystamine C in diagnostic of pyelonephritis in pregnant women Hematology. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (11): 772-776. (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-772-776*

For correspondence: *Bacheva I.V., assistant of the chair of internal diseases №3. e-mail: irina_bacheva@mail.ru*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Financing. *The study had no sponsor support.*

Expression of gratitude. *The study was supported by the grant "Multifactor prediction and prevention of complications with extra-genital pathology in pregnant women". The state registration № 0112 PK02819ю The inventory № 0212 PK01938*

Received 01.04.2016
Accepted 15.04.2016

Введение. В последние годы во всем мире ведется активный поиск простых и точных биомаркеров функционального состояния почек у беременных женщин. Это обусловлено распространением заболеваний нефрологического профиля, которые занимают второе место по распространенности в структуре экстрагенитальной патологии и часто отличаются бессимптомным и/или малосимптомным течением, впервые манифестируя во время беременности или способствуя развитию таких тяжелых осложнений, как преждевременные роды, преэклампсия/эклампсия, рождение маловесных детей и др. [1—6].

Цистатин С — один из самых известных неинвазивных биомаркеров нарушения клубочковой фильтрации и реабсорбции. Его применение в качестве маркера функционального состояния почек у беременных стало возможным, поскольку его значения практически не зависят от массы тела, пола, физической активности, диеты [7, 8]. А сывороточный креатинин крови, ранее считавшийся точным маркером функции почек, оказался значимо подверженным внешним и внутренним факторам [8]. В 2004 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) предложило использовать цистатин С в качестве альтернативного маркера определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). С этой целью он используется в нефрологической практике [7]. Известно, что повышение содержания сывороточного цистатина С отмечается в разные trimestры у здоровых беременных женщин [7], при нефропатиях беременных [8], сахарном диабете, гипертензивных состояниях [9—12]. Данных об изменениях значений цистатина С при пиелонефритах у беременных нами не найдено. На сегодняшний день проведены лишь единичные исследования цистатина С у пациентов с пиелонефритом в педиатрической практике [13]. Необходимость исследования цистатина С при пиелонефритах обусловлена тем, что из всех инфекций мочевыводящих путей (ИМП) риск развития пиелонефрита на

протяжении всей беременности достигает 40% [14]. А риск развития неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода в 2 раза выше, чем при остальных ИМП [15—19].

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

Материал и методы. В обсервационном поперечном исследовании приняли участие 126 беременных женщин на разных сроках гестации. Критерии включения были следующие: возраст от 20 лет, наличие признаков активности пиелонефрита (лейкоцитурия более 6 в поле зрения, бактериурия, боль в области почек), информированное согласие пациентки. Критерии исключения — наличие психических отклонений, СПИД и ВИЧ, инфекций, передающихся половым путем, тяжелой сопутствующей патологии (сахарного диабета, заболеваний соединительной ткани, бронхолегочной системы, гепатитов, циррозов). Возраст беременных женщин составил (Me, Q1, Q3) 28,6 (24; 32) лет. Распределение по триместрам было следующим: в 1-м — 44, во 2-м — 40, в 3-м — 42 женщины. Уровень цистатина С определяли в венозной крови в лаборатории коллективного пользования научно-исследовательского центра Карагандинского государственного медицинского университета (ЛКП НИЦ КГМУ, зав. лаб. И.С. Азизов) с помощью иммуноферментного анализатора Model 680 (2007 г.) фирмы BIO-RAD (США—Франция) с использованием реактивов для определения цистатина С Human Cystatin C ELISA фирмы BioVendor (Чешская Республика). Все беременные женщины были разделены на 2 группы в зависимости от наличия пиелонефрита: 1-я группа — с пиелонефритом, 2-я группа — без пиелонефрита. В 1-й группе распределение по триместрам было следующим: I триместр — 24, II триместр — 22, III триместр — 20 человек. Соответственно во 2-й группе: I триместр — 20; II триместр — 18, III триместр — 22 человека. Первоначально сравнение цистатина С проводилось отдельно между триме-

БИОХИМИЯ

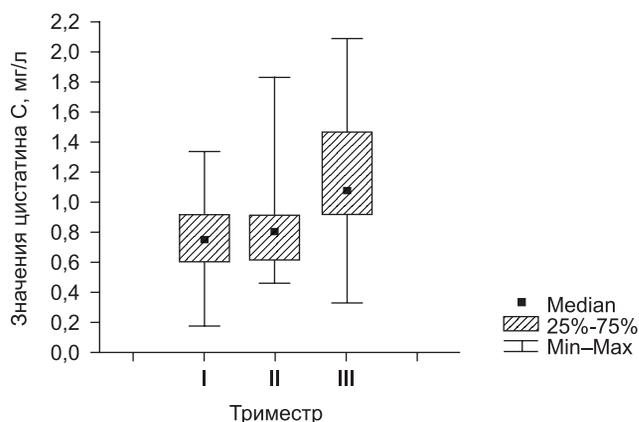


Рис. 1. Значения цистатина С в венозной крови у беременных женщин в зависимости от триместра.

страдами и группами. В случае выявления статистически значимых отличий, осуществлялись апостериорные сопоставления внутри групп и триместров.

Диагноз пиелонефрита устанавливался на основании общеклинических (боль в поясничной области, дизурия, лихорадка) и лабораторных (положительный микробиологический анализ мочи с выделением микроорганизмов при КОЕ более 100 000, лейкоцитурия, незначительная протеинурия, ускоренное СОЭ, лейкоцитоз крови, гиперфибриногенемия, повышение показателей С-реактивного белка) критериев.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 6.0 for Windows). Нормальность распределения полученных данных оценивали с помощью критериев Шапиро—Уилка [20], при этом было выявлено ненормальное распределение показателей. Статистическая обработка проводилась с помощью непараметрических методов статистики. Расчет объема выборки, который составил 126 человек, проводили с помощью программы «Epi Info™» [21]. Число беременных женщин в Карагандинской области, согласно форме 32 ведомственной статистической отчетности, утвержденной приказом и.о. Минздрава Республики Казахстан от 12.09. 2011 г. № 616, составило 23 000 человек. Частота распространенности хронического пиелонефрита в среднем составила 9% [14—18], уровень статистической погрешности — 5%. Для сравнения значений цистатина С у 3 групп беременных в зависимости от триместра использовался критерий Краскела—Уоллиса. Для

выявления различий между группами проводились апостериорные сравнения с помощью двухвыборочного критерия Вилкоксона (критерия Манна—Уитни) [22]. Критический уровень значимости для них рассчитывался по формуле: $p = 1 - 0,95^{1/n}$, где n — количество производимых сравнений, и составил 0,0170.

Результаты. Сравнение показателей цистатина С в крови у беременных с помощью критерия Краскела—Уоллиса показало, что его значения статистически значимо ($N = 16,192$, $p = 0,0003$) изменяются между триместрами (рис. 1).

Для определения триместров, в которых имелись статистически значимые отличия значений цистатина С, проводились попарные сравнения с помощью критерия Манна—Уитни (табл. 1).

Статистически значимые отличия показателей цистатина С были обнаружены между I и III триместрами, II и III триместрами. То есть прослеживается положительный тренд роста значений цистатина С во II триместре на 9% и в III — на 36% в сравнении с I триместром.

Получив тренд нарастания значений цистатина С с прогрессированием срока беременности, мы решили оценить возможность изменений данного лабораторного показателя отдельно в каждой группе. В обеих группах были проведены сравнения значений цистатина С с помощью критерия Краскела—Уоллиса: в 1-й группе $N = 9,620$, $p = 0,008$, во 2-й группе $N = 10,935$, $p = 0,004$ (рис. 2, 3).

В двух группах значения цистатина С статистически значимо различались в зависимости от триместра. При попарных сравнениях значений цистатина С с помощью критерия Манна—Уитни в 1-й группе беременных с пиелонефритом отмечалось статистически значимое повышение показателей цистатина С в II и III триместрах: между I и III триместрами $p = 0,006$, $Z = -2,751$; между I и II триместрами $p = 0,763$, $Z = 0,301$; между II и III триместрами $p = 0,009$, $Z = -2,620$. Во 2-й группе беременных без пиелонефрита сохраняется подобная тенденция: между I и III триместрами $p = 0,013$, $Z = -2,474$; между I и II триместрами $p = 0,304$, $Z = -1,015$; между II и III триместрами $p = 0,045$, $Z = -1,996$ (табл. 2).

Статистически значимых межгрупповых отличий значений цистатина С в каждом триместре не обнаружено (см. табл. 2).

Наибольшие значения цистатина С отмечались в III триместре в группе беременных с пиелонефритом. В этой группе мы отобрали участниц с самыми высокими значениями цистатина (более 1,2 мг/л). Из 8 женщин, у 6 были лихорадка, болевой синдром, повышение СОЭ — более 32 мм/ч, лейкоцитурия 500 кл/мкл. У 2 зафиксирован лейкоцитоз более $10^9/л$. У 2 жен-

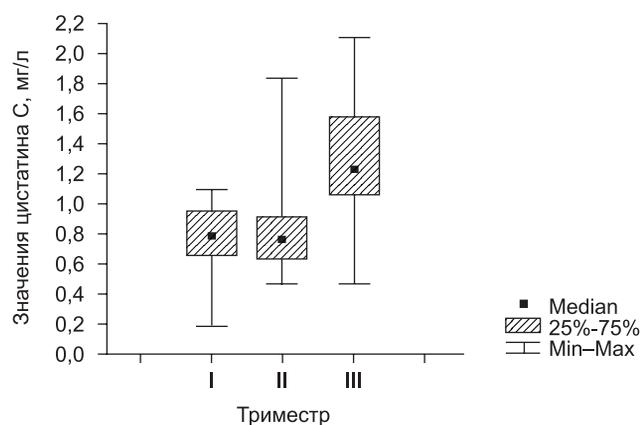


Рис. 2. Значения цистатина С в венозной крови у беременных женщин в 1-й группе в зависимости от триместра.

Таблица 1

Значения попарных сравнений содержания цистатина С у беременных женщин в зависимости от триместра Me, Q1, Q3)

Показатель	Исследуемые триместры		Z	p
	I триместр	II триместр		
Цистатин С, мг/л	0,744 (0,613; 0,916)	0,815 (0,622; 0,914)	-0,596	0,55
	I триместр	III триместр	-3,513	0,0004
	0,740 (0,613; 0,916)	1,076 (0,917; 1,463)		
	II триместр	III триместр	-3,388	0,0007
	0,815 (0,622; 0,914)	1,076 (0,917; 1,463)		

Таблица 2

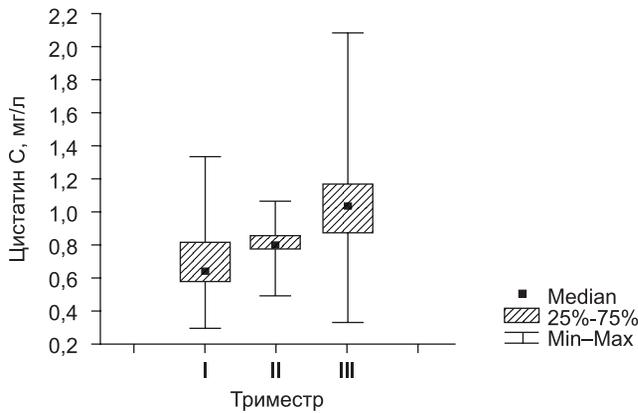


Рис. 3. Значения цистатина С в венозной крови у беременных женщин 2-й группы без пиелонефрита в зависимости от триместра.

щин пиелонефрит сочетался с выраженным анемическим синдромом (Hb = 56 г/л) и протеинурией более 500 мг/л.

В группе беременных без пиелонефрита значения цистатина С более 1,2 мг/л имелись у 4 участниц. У одной из них верифицирован гестационный сахарный диабет, у двух — тенденция к росту артериального давления.

Обсуждение. В ходе нашего исследования было обнаружено, что с увеличением срока беременности значения цистатина С повышались. Этот тренд повторялся в каждой группе беременных женщин как с пиелонефритом, так и без него. Наибольшие значения цистатина С обнаруживались в III триместре. В научной литературе имеются работы, посвященные значениям цистатина С у беременных, но их результаты амбивалентны. В исследовании 109 здоровых беременных (R. Obregonic и соавт. [9]) наименьшие значения отмечались в I триместре ($0,69 \pm 0,16$ мг/л), с последующим их ростом ко II ($0,78 \pm 0,26$ мг/л) и III ($1,21 \pm 0,30$ мг/л) семестрам. Статистически значимые отличия были обнаружены между I и II триместрами, а также между I и III триместрами. Похожие результаты были получены в 2007 г. K. Kristensen и соавт. [10], когда статистически значимое — на 29—39% повышение в сравнении с I триместром диагностировалось только в III триместре. Иную тенденцию описала группа авторов (Z. Vabaу и соавт. [7]) у 197 здоровых беременных женщин: уровень цистатина С повышался в I и III триместрах ($0,89 \pm 0,12$ мг/л и $0,82 \pm 0,19$ мг/л), снижаясь во II триместре ($0,65 \pm 0,14$ мг/л). После родов уровень биомаркера возрастал до $0,94 \pm 0,12$ мг/л [7]. Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении, что при нормально развивающейся беременности более высокие значения цистатина С диагностируются в III триместре [7, 9, 10]. Повышение его содержания при физиологической беременности связано с гиперфильтрацией. Присоединение вазоконстрикции при преэклампсии, эклампсии, артериальной гипертензии, прогрессирующей диабетической нефропатии снижает скорость клубочковой фильтрации и ухудшает прогноз беременности [7—12].

Пиелонефрит у беременных женщин в большинстве случаев протекает латентно, без резкого снижения фильтрационной способности почек. Вероятно, по этой причине в нашем исследовании не были обнаружены статистически значимые отличия между группами. У беременных с пиелонефритом самые высокие значения цистатина С наблюдались в III триместре в сочетании с высокой степенью активности пиелонефрита, в соответствии с классификацией [23]. Такие случаи немногочисленны, и получить статистически значимые

Значения показателей Цистатина С (мг/л) в группах обследуемых в разные триместры (Me, Q1, Q3)

Номер триместра	Беременные женщины		Z	p
	1-я группа	2-я группа		
I триместр	0,775 (0,646; 0,945)	0,655 (0,580; 0,819)	-1,177	0,239
II триместр	0,710 (0,622; 0,857)	0,800 (0,578; 0,851)	0,409	0,682
III триместр	1,233 (1,059; 1,57)	1,058 (0,904; 1,154)	1,451	0,147

данные не представляется возможным. Исследования, посвященные значениям цистатина С при пиелонефрите, мы обнаружили только в педиатрической практике: группа авторов (H.E. Yim и соавт. [13]) обнаружила статистически значимое повышение значений цистатина С у детей с острыми пиелонефритами. В этом плане перспективным видится исследование мочевых значений цистатина С. Так, в исследовании H. Islekel и соавт. [24] у детей с уже диагностированным пиелонефритом мочевые значения цистатина С были выше по сравнению со здоровыми.

Таким образом, в нашем исследовании мы получили единый тренд роста показателей цистатина С с увеличением срока гестации. Статистически значимых данных, позволяющих рекомендовать сывороточный цистатин С в качестве биомаркера при пиелонефрите у беременных, не обнаружено. Необходимы крупные исследования значений цистатина С в сыворотке крови и в моче у беременных с пиелонефритами, в том числе с высокой степенью активности воспалительной реакции.

Выводы. 1. Третий триместр беременных женщин сопровождается статистически значимым повышением значений цистатина С вне зависимости от наличия пиелонефрита.

2. Не представляется возможным рекомендовать цистатин С сыворотки крови в качестве раннего маркера повреждения почек у беременных при пиелонефрите.

Финансирование. Работа была выполнена в рамках гранта «Многофакторное прогнозирование и профилактика осложнений при экстрагенитальной патологии у беременных». Номер государственной регистрации 0112 РК02819. Инвентарный номер 0212РК01938.

Выражаем благодарность сотрудникам лаборатории коллективного пользования НИЦ КГМУ проф. И.С. Азизову, мл. науч. сотр. Авдиенко О.В., науч. сотр. Алмазовой М.У.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—13, 15—18, 24 см. REFERENCES)

- Кадимова Ш.Г. Организация профилактики почечной патологии у беременных женщин в Баку. *Проблемы социальной гигиены и история медицины.* 2015; 23(3): 45—8.
- Аманбекова Г.Х. Анализ социально-биологических факторов риска у детей с воспалительными заболеваниями мочевой системы. *Медицина и экология.* 2014; 72(3): 15—6.
- Субботина А.В., Гржибовский А.М. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных. *Экология человека.* 2014; (2): 51—7.
- Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении. *Наука и здравоохранение.* 2015; (2): 5—18.
- Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более неза-

висимых групп с использованием непараметрического критерия Краскел—Уоллиса в программе Stata. *Экология человека*. 2014; (6): 55—8.

23. Кулмагамбетов И.Р., Алиханова К.А., ред. Руководство по классификациям заболеваний. Том 1. Караганда: Гласир; 2009.

REFERENCES

1. Schnarr J., Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur. J. Clin. Invest.* 2008; 38(Suppl. 2): 50—7.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.* 2002; 113 (Suppl.1A): 5—13.
3. Mazor-Dray E., Levy A., Schlaeffer F., Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009; 22 (2): 124—32.
4. Bolton M., Horvath D.J., Li B., Cortado H., Newsom D., White P. et al. Intrauterine growth restriction is a direct consequence of localized maternal uropathogenic *Escherichia coli* cystitis. *Plos One*. 2012; 7(3): e33897.
5. Farkash E., Wientraub A.Y., Sergienko R., Wiznitzer A., Zlotnik A., Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 162 (1): 24—7.
6. Gravett C.A., Gravett M.G., Martin E.T., Bernson J.D., Khan S., Boyle D.S. et al. Serious and life-threatening pregnancy-related infections: opportunities to reduce the global burden. *Plos Med.* 2012; 9 (10): e1001324.
7. Babay Z., Al-Wakeel J., Addar M., Mittwalli A., Tarif N., Hammad D. et al. Serum cystatin C in pregnant women: reference values, reliable and superior diagnostic accuracy. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2005; 32(3): 175—9.
8. Gursoy A.Y., Tasci Y., Celik H., Caglar G.S., Kiseli M., Candar T. et al. The prognostic value of first-trimester cystatin C levels for gestational complications. *J. Perinat. Med.* 2016; 44(3): 295—9.
9. Obrenovic R., Petrovic D., Majkic-Singh N., Trbojevic-Stankovic J., Stojimirovic B. Serum cystatin C levels in normal pregnancy. *Clin. Nephrol.* 2011; 76(3): 174—9.
10. Kristensen K., Wide-Svensson D., Schmidt C., Blirup-Jensen S., Lindström V., Strevens H. et al. Cystatin C, b-2-microglobulin and b-trace protein in pre-eclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007; 86(8): 921—6.
11. Saleh S., Antoniou A., Harrington K., Aquilina J. Second trimester maternal serum cystatin C levels in preeclamptic and normotensive pregnancies: A small case-control study. *Hypertens. Pregnancy.* 2010; 29(1): 112—9.
12. Yalamati P., Bhongir A.V., Betha K., Verma R., Dandge S. Relationship of serum uric acid, serum creatinine and serum cystatin C with maternal and fetal outcomes in rural Indian pregnant women. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2015; 4(5): 1505—10.
13. Yim H.E., Yim H., Bae E.S., Woo S.U., Yoo K.H. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29(11): 2181—9.
14. Kadimova Sh.G. The organization of prevention of renal pathology in pregnant women in Baku. *Probl. Sotsialnoi Gig. Zdravookhraneniia Istor. Med.* 2015; 23(3): 45—8.
15. Jolley J.A., Wing D.A. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. *Drugs.* 2010; 70(13): 1643—55.
16. Sharma P., Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007; 47(4): 313—5.
17. Hill J.B., Sheffield J.S., McIntire D.D., Wendel G.D.Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(1): 18—23.
18. Farkash E., Wientraub A.Y., Sergienko R., Wiznitzer A., Zlotnik A., Sheiner E. et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 162(1): 24—7.
19. Amanbekova G.Kh. Analysis of social-biological risk factors in children with urinary system inflammatory diseases. *Meditsina i ekologiya*. 2014; 72(3): 15—6. (in Russian)
20. Subbotina A.V., Grzhibovskiy A.M. Descriptive statistics and normality testing for quantitative data. *Ekologiya cheloveka*. 2014; (2): 51—7. (in Russian)
21. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V. Cross-sectional studies in health sciences. *Nauka i zdravookhranenie*. 2015; (2): 5—18. (in Russian)
22. Unguryanu T.N., Grzhibovskiy A.M. Analysis of three independent groups using non-parametric Kruskal-Wallis test in Stata software. *Ekologiya cheloveka*. 2014; (6): 55—8. (in Russian)
23. Kulmagambetov I.R., Alikhanova K.A., eds. Guidelines for Classification of Diseases. Volume 1 [Rukovodstvo po klassifikatsiyam zabolevaniy. Tom 1]. Karaganda: Glasir; 2009. (in Russian)
24. Islekel H., Soylyu A., Altun Z., Yis U., Turkmen M., Kavukcu S. Serum and urine cystatin C levels in children with post-pyelonephritic renal scarring: a pilot study. *Int. Urol. Nephrol.* 2007; 39(4): 1241—50.