

С.В. АБОРИН

Самарский государственный медицинский университет

**ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, МЕХАНИЗМ
РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ**

Острое повреждение почек – одно из наиболее распространенных патологических состояний мочевой системы у недоношенных детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде. ОПП является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у тяжелобольных новорожденных детей. В неонатальном периоде проблема ОПП является еще более важной и затруднительной, так как почки новорожденных больше восприимчивы к гипоперфузии и обладают низкой скоростью клубочковой фильтрации, высоким почечным сосудистым сопротивлением, высокой активностью ренина плазмы, снижением перфузии коркового слоя, снижением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах.

Ключевые слова: острое повреждение почек, недоношенность, биомаркеры

Аборин Степан Валериевич - заочный аспирант кафедры детских болезней, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии педиатрического корпуса ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. E-mail: john-tom@yandex.ru

S.V. ABORIN

Samara State Medical University

**ACUTE KIDNEY INJURY IN PREMATURE INFANTS:
CLINICAL SIGNIFICANCE, DEVELOPMENT, THE POSSIBILITY
OF EARLY DIAGNOSIS**

Acute kidney injury is one of the most prevalent pathologies of urinary tract in premature infants, affected by an acute hypoxic in perinatal period. AKI is an independent risk factor for poor outcomes in severely ill neonates. In neonatal period, importance and dilemmas of AKI are even more pronounced, as a newborn's kidneys are more susceptible to hypoperfusion and have low glomerular filtration rate, high renal vascular resistance, high plasma rennin activity, decreased intercorical perfusion, and decreased reabsorbing of sodium in the proximal tubules.

Keywords: acute kidney injury, prematurity, biomarkers

Stepan Aborin - postgraduate student of the Child Disease Chair, Physician of the Neonatal Intensive Care Unit at Samara Clinical Hospital n.a. V.D. Seredavin. E-mail: john-tom@yandex.ru

Острое почечное повреждение (ОПП) – синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных изменений почечной функции до полной ее потери.

В 2004 г. представители нефрологических сообществ всего мира, а также ключевые эксперты по проблемам острой почечной недостаточности (ОПН) у взрослых и детей, предложили термин «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury – AKI) вместо термина «острая почечная недостаточность» и сохранение термина «ОПН» только для наиболее тяжелых случаев острого поражения почек [2, 9].

Как рабочий диагноз ОПП преимущественно основывается на шкале RIFLE, от-

ражающей стадийность ОПП с увеличением тяжести: риск, повреждение, недостаточность, потеря и терминальная стадия почечной недостаточности [3, 18]. Данная шкала постоянно модифицируется согласно рекомендациям общества по острому повреждению почек AKIN [26]. Начальные клинические проявления ОПП стадии риска включают повышение сывороточного креатинина на 50% (или $\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 часов), и/или олигурию менее 0,5 мл/кг/час за период в 6 часов [18, 26], и сочетаются со значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Классификация для верификации ОПП по специфическим для новорожденных показателям, к сожалению, отсутствует [37].

Данная патология в неонатальной практике часто обусловлена тяжелым состоянием ребенка, при котором одна или несколько жизненно важных функций организма существенно ограничены либо полностью выключены [28]. Морфофункциональная незрелость недоношенных детей облегчает развитие повреждения почек, особенно при наличии obstructивных уродатий, инфекции, гипоксических состояний и в случае проведения реанимационных мероприятий [21].

По современным данным, частота ОПП в периоде новорожденности встречается у 8%-24% детей, особенно – у перенесших асфиксию в родах [24]. Другие исследования показывают, что среди детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) на частоту развития ОПП оказывают влияние следующие факторы: низкая оценка по шкале Апгар, функционирующий артериальный проток, применение антибиотиков и НПВС матерью в течение беременности [11, 23]. Частота ОПП среди новорожденных в развивающихся странах составляет 3,9/1000 живорожденных, и 34,5/1000 среди детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии. По данным исследований, каждый третий новорожденный с ОПП является недоношенным, а смертность при ОПП у недоношенных новорожденных – 31% [10, 15].

У новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении частота развития ОПП составляет 18% [22]. Согласно различным исследованиям, смертность по причине ОПП в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) колеблется от 10 до 61% [15, 22]. При этом нужно учесть, что существуют проблемы диагностики ОПП в отделениях реанимации.

Предрасполагающие к ОПП факторы у недоношенных новорожденных можно подразделить на нарушения внутриутробного развития (синдром задержки внутриутробного развития и хориоамнионит) и факторы, воздействующие в постнатальном периоде (ИВЛ, гипероксия, применение глюкокортикоидов, НПВС, антибиотиков и инотропных препаратов). Также на возникновение ОПП после рождения влияют различные сопутствующие патологические процессы [6, 20].

Гипоксия вызывает нейроэндокринные изменения (гиперкатехоламинемия, гиперальдостеронизм, увеличение секреции ренина, антидиуретического гормона и др.), которые в конечном итоге приводят к вазоконстрикции и нарушению перфузии почек. Процесс усугубляют ме-

таболический ацидоз и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, являющиеся обязательными спутниками глубокой гипоксии. Вследствие этих нарушений развивается олигоанурия с сопутствующими нарушениями метаболизма [8, 13, 21].

В нескольких исследованиях показано, что гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга является одной из основных причин развития неонатального ОПП, и на его долю приходится 30-40% случаев ОПП в неонатальном периоде [13, 14]. Практически все новорожденные с перинатальным ишемическим и гипоксическим поражением головного мозга нуждаются в искусственной вентилизации легких (ИВЛ), а проведение ИВЛ связано с 17-кратным увеличением смертности новорожденных с ОПП [1, 12].

В исследовании, включавшем 172 недоношенных ребенка, проведенном Cataldi и соавт в 2005 году, были определены факторы риска ОПП: назначение лекарственных средств матери и ребенку (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), антибиотики), низкая оценка по шкале Апгар и персистирующий артериальный проток. Любопытно, что гестационный возраст не влияет на риск возникновения ОПП, однако в большинстве своем ОПП случается у детей массой тела менее 1500 г при рождении [22]. В большой исследовательской работе Cuzzolin и соавт. 2006 г. описаны определенные факторы риска развития ОПП у 281 недоношенного ребенка. Они включают применение НПВС, низкую оценку по шкале Апгар, респираторный дистресс синдром, лекарственные средства неонатального периода (антибиотики и НПВС) и многочисленные клинические инвазивные манипуляции (интубация при рождении, катетеризация центральных вен, фототерапия и механическая вентиляция легких) [23].

Нарушение функций почек, возникшее в результате ОПП, может неблагоприятно сказаться на общем состоянии ребенка за счет гемодинамических нарушений (гипертензия, гиперволемиа), отечного синдрома, в том числе отека паренхиматозных органов, интоксикации продуктами обмена. Учитывая особенности неонатальной почки к ограничению концентрационной способности, ОПП зачастую протекает по неолитургическому типу. Это может привести к запоздалому выявлению, когда нарушение функций становится терминальным и необратимым [16].

Распространено мнение, что ОПП происходит только в рамках синдрома полиорганной недостаточности у тяжелобольных пациентов. Ранняя диагностика ОПП затруднена, чаще всего по причине устоявшегося мнения врача в рамках традиционных представлений об «острой почечной недостаточности», полагающего, что острая дисфункция почек в клинике должна диагностироваться по таким симптомам как олигурия/анурия, азотемия, нередко в сочетании с осложнениями в виде гиперволемии, гиперкалиемии, метаболического ацидоза [15].

Для диагностики ОПП в клинической практике обычно используют количественное определение уровня креатинина сыворотки для оценки клубочковой функции вскоре после рождения, а также темп диуреза. С практической точки зрения, довольно сложно иметь полное представление о точном количестве выделенной мочи, так как не всегда у новорожденных в условиях реанимации используется мочевого катетер. Как известно, патологической считается олигурия, когда в первые двое суток темп диуреза составляет менее 0,5 мл/кг/ч, а до конца 1-й недели – менее 1 мл/кг/ч [19, 24]. Однако, Jetton и Askenazi (2012) утверждают, что диурез у новорожденного < 0,5 мл/кг/ч является нечувствительным критерием ОПП, так как в этой категории пациентов ОПП в 60% случаев является не олигурическим. В то же время диурез новорожденного < 1 мл/кг/ч можно расценивать как склонность к олигурии [24].

По мнению Zaccaria Ricci, Matteo Di Nardo, Claudio Ronco (2014), диурез у новорожденных допустимо считать нормальным только тогда, когда он выше, чем 1,5 мл/кг/час [36].

Уровень сывороточного креатинина у недоношенных новорожденных сначала повышается в течение 2-4 дней, а затем снижается до 0,4 мг/дл к 2-3 неделе жизни. Предполагается, что причина такого исходно высокого креатинина – его повышенная тубулярная реабсорбция [35]. Каковы пограничные уровни креатинина для оценки ренальной дисфункции у недоношенных новорожденных? В ретроспективном исследовании трех групп новорожденных: 1) гестационный возраст (ГВ) – 24-27 недель, 2) ГВ – 28-29 недель и 3) ГВ – 30-32 недели, – уровни креатинина (мг/дл) составляли: 1,6, 1,1 и 1,0 соответственно. После поправок на другие факторы было установлено, что у данных групп новорожденных уровни креатинина, превышающие указанные критические значения, связаны с риском леталь-

ности в течение двух лет, составившим 2,06 мг/дл (1,26 – 3,36). Повышенные уровни сывороточного креатинина не информативны ни в отношении точного времени, когда наступает ОПП, ни в отношении тяжести клубочкового или канальцевого поражения по ряду причин [12].

Несмотря на то, что креатинин, как известно, полностью фильтруется в клубочках, скорость фильтрации, рассчитываемая по значениям его концентрации, не отражает реальную эффективность функции почек, так как он активно секретируется проксимальными канальцами. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) фракция креатинина, секретируемого канальцами, возрастает, что приводит к завышению истинных значений СКФ на 10-40% по сравнению с теми, которые определяются с помощью клиренса экзогенных маркеров (инулин, йогексол и др.). Также важно понимать, что результат измерения концентрации креатинина зависит от методов определения (Яффе или энзиматического), сильно отличающихся по своей точности. Определение по Яффе дает интерференцию с гипербилирубинемией, триглицеридемией, гемоглобином и кетоновыми телами, что приводит к завышению показателей СКФ. Энзиматический метод предпочтителен [12]. В клинической практике сбор суточной мочи у детей для прямого определения клиренса креатинина весьма затруднителен, занимает много времени и является недостаточно точным по сравнению с клиренсом экзогенного маркера [2, 7].

Кроме этого, до 50% ренальных функций может быть утрачено ещё до повышения креатинина. То есть уровень креатинина не отражает функции почек до того момента, пока не установится патологическое состояние (т.е., через 2-3 дня после наступления ОПП) [6].

В итоге, можно утверждать, что такие параметры, как уровень креатинина и диуреза у новорожденных не являются ни чувствительными, ни специфичными в диагностике ОПП в раннем неонатальном периоде. Они, как правило, представляют собой показатели функционального нарушения, а не являются истинными маркерами повреждения почек. Всё это должно учитываться при клинико-лабораторной оценке признаков ОПП [37].

В течение первой недели жизни СКФ значительно снижена у недоношенных детей по сравнению с контрольной группой доношенных и находится в достоверной корреляции во всех гестационных и

постнатальных возрастах [32]. В сравнении с доношенными детьми, показатель увеличения СКФ после рождения медленнее у новорожденных, рожденных раньше срока. Возрастая в течение 2 месяцев, как показано в похожих результатах множества исследований, СКФ увеличивается неравномерно в гестационных и постнатальных возрастах [20]. Несмотря на то, что некоторые исследования в данной области уже проводятся, все еще имеется мало данных о нормальной для недоношенных новорожденных СКФ. Недавно опубликованные стандартизированные показатели СКФ для новорожденных, рожденных на сроке 27-31 недели гестации, с 7 по 28 день жизни дают некоторые возможности для клинической трактовки почечной функции в данной группе новорожденных [35].

Очень важным для ранней диагностики и лечения ОПП является открытие новых мочевых биомаркеров. Ожидается, что исследование новых биомаркеров сделает возможным диагностику клеточного повреждения до того, как почечная функция начнет страдать. К примеру, креатинин сыворотки не повышается до 48-72 часов после случившегося острого повреждения почек, соответственно, длительная задержка в постановке диагноза и начала лечения будет влиять на результат и исход повреждения почек. Rosner (2009) установил, что оптимальный биомаркер должен обладать следующими свойствами: 1) оценивать ответ на неблагоприятные эффекты лечебных мероприятий; 2) отражать тяжесть повреждения почек; 3) информировать об этиологии повреждения и 4) идентифицировать месторасположение поврежденных клеток [31].

Молекулами, наиболее многообещающими в определении ОПП, являются интерлейкин-18, молекула повреждения почек-1 (KIM-1), N-ацетилбета-D-глюкозаминидазе (NAG) и липокалин-2, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). NGAL и IL-18, протеин, связывающий жирные кислоты (FABP), и цистатин С являются наиболее перспективными биомаркерами для ранней диагностики ОПП, дающими возможность оценивать изменения, сопутствующие повреждению, до того как повысится уровень креатинина [30].

Одним из перспективных направлений в диагностике ОПП в неонатологии и педиатрии является определение уровня NGAL в крови и моче. NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов или липокалин-2) перво-

начально был идентифицирован в качестве компонента специфических нейтрофильных гранул. Он экспрессируется многими тканями, его синтез эпителиальными клетками, в том числе и в проксимальных канальцах, стимулируется при воспалении. NGAL – белок с молекулярной массой 25 кДа [4].

При повреждении почек, индуцированном нарушением кровообращения и токсическим повреждением, повышение синтеза *de novo* NGAL в клетках проксимальных канальцев приводит к резкому возрастанию концентрации этого белка и в моче, и в сыворотке. Функциями NGAL считаются стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных, и противодействие бактериальным инфекциям (является бактериостатиком) [5].

В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток. При развитии ренальных заболеваний уровни NGAL в сыворотке постепенно возрастают и коррелируют с тяжестью патологии. При развитии ОПП: 1) повышается синтез NGAL в печени, легких, а также в нейтрофилах, макрофагах и других клетках иммунной системы; 2) в сыворотке повышаются уровни s-NGAL (s-serum, сывороточный); 3) повышенные уровни NGAL поступают в почки и реабсорбируются в проксимальных канальцах. Функция повышенного при ОПП сывороточного NGAL – ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах. Функции u-NGAL (u-urinary), синтезированного в почках при ОПП: 1) антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный уrogenитальный тракт; 2) стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте, обычно подвергающегося апоптозу при ишемическом ОПП. Таким образом, s-NGAL u-NGAL – ранние маркеры развития ОПП разной этиологии. Четко и многократно показано: при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня s-NGAL в 7-16 раз, u-NGAL – в 25-1000 раз! [5, 34].

Референтные уровни u-NGAL (нг/мл) у новорожденных – 5,2-137,4 нг/мл. У недоношенных новорожденных с очень низкой массой при рождении весьма часто развивается ОПП. При исследовании у таких пациентов с весом 790-1490 г, имеющих гестационный возраст 26-33 недель, установлены референтные уровни для u-NGAL – 2-150 нг/мл [4].

Уровни NGAL являются диагностическими и прогностическими при ОПП: на-

растают быстро, на 1-2 дня раньше, чем креатинин, и отражают остроту и тяжесть поражения почек. При этом уровень NGAL в плазме, сыворотке и моче имеют сходное диагностическое и прогностическое значение. Следовательно, можно использовать определение данного биомаркера в моче и не проводить забор крови у новорожденных [25].

Заключение

В настоящее время проблема ОПП у новорожденных, находящихся в условиях ОРИН, особенно актуальна. Воздействие лекарственных препаратов, применяемых в выхаживании новорожденных, анатомо-физиологическая незрелость почечных структур и общее тяжёлое состояние этой категории больных предрасполагает к развитию ОПП в раннем периоде жизни. Отсутствие адекватной и своевременной терапии способствует формированию хронической патологии, приводя к инвалидизации детей, что имеет уже не только медицинское, но и социальное значение.

Диагностика ОПП в период новорожденности имеет ряд трудностей. Такие «классические» параметры, используемые в диагностике ОПП, как уровень креатинина и диуреза, у новорожденных не являются ни чувствительными, ни специфичными в верификации ОПП в раннем неонатальном периоде. Они, как правило, представляют собой показатели функционального нарушения, а не являются истинными маркерами повреждения почек.

Применение в клинической практике таких современных биомаркеров как NGAL может помочь в диагностике ОПП у новорожденных детей на ранних стадиях.

Список литературы

1. Ахмадеева Э.Н. Влияние неонатальной реанимации на соматический статус и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния / Э.Н. Ахмадеева, А.Я. Васиулина, Н.Н. Крывкина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6. – № 1. – С.12-16.
2. Баранов А.А., Мергеева Т.В. Достижения и перспективы нефрологии детского возраста // Вопросы современной педиатрии. – 2007. № 6. – С.20-24.
3. Байбарина Е.Н. Ведение новорожденных с острой почечной недостаточностью / Е.Н. Байбарина. – М.: Сфера. – 2000. – 42с.
4. Вельков В.В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. – 2011. – № 4. – С.24-43.
5. Игнатова М.С. Патология мочевой системы у детей (современные аспекты) //

Нефрология и диализ. – 2004. – Т 6. – № 2. – С.127-132.

6. Игнатова М.С. Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С.10-15.

7. Ишемическая нефропатия у новорожденных, клинико-лабораторная характеристика, прогнозирование и ранняя диагностика / Н.Ю. Куликова, Т.В. Чаша, А.Н. Можаяева // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С.104-107.

8. Enrich J. Неонатальная нефрология / Лекции международной школы по детской нефрологии под эгидой IPNA и ESPN. – Оренбург, 2010. – С.193-219.

9. Макулава А.И. Клинико-лабораторные особенности и лечение ренальной острой почечной недостаточности и хронической почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.08; Рос. гос. мед. ун-т. – Москва. – 2010. – 36с.

10. Неонатология: национальное руководство / под ред. Володина Н.Н. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 848с.

11. Чугунова О.Л. Особенности заболевания органов мочевой системы у детей раннего возраста и их лечение / О.Л. Чугунова, С.В. Думова // Фармакотерапия детских болезней: руководство для врачей // под ред. А.Д. Цареградцева. – М.: МИА, 2010. – С.724-734.

12. Шафранская К.С. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина-2, ассоциированного с желатиной нейтрофилов в кардиологии (обзор литературы) / К.С. Шафранская и соавт. // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т 26. – № 4. – С.15-19.

13. Abitobol C.L., Chabdar J., Rodriguez M.M., Berho M., Secherunvong W., Freundlich M., Zilleuelo G. Obesity and preterm birth: additive risks in progression of kidney disease in children. *Pediatr. Nephrol.* – Vol. 24. – № 7 (Jul 2009). – P.490-493.

14. Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G. Neonatology: Pathophysiology and Management of Newborn. 6th ed., Vol. 2. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins. – 2005. – P.1000-9.

15. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity / M.B. Slater, V. Anand, E.M. Uleryk et al. // *Kidney Int.* – 2012. – № 81. – P.791-798.

16. Askenazi D.J., Ambalavan N., Goldstein S.L. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009. – 24. – 265-74.

17. Bell E.F., Acarregui M.J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* – № 1. – 2008. – P. CD000503, 1469-493X (Electronic).

18. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology need: the Second International Consensus Conference of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* – Vol 8. – № 4 (aug 2004). – P.R204-212, 1466-609X (Electronic).

19. Bhatia J. Fluid and electrolyte management in very low birth weight neonate. *J Perinatol.* – Vol. 26. – Supp. 1 № (May 2006). – P. 19-21; 0743-8346.
20. Black M.J. Effects of Preterm Birth on the Kidney // MJ Black, MR Sutherland, L Gubhaju // *Basic Nephrology and Acute Kidney Injury.* – Monash University Australia. – 2012. – P 61-88.
21. Boventre J.V. Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of inflammation. *Contrib Nephrol.* – 2007. – Vol. 156. – P. 39-46; 0302-5144.
22. Cataldi L., Leone R., Moretti U., de Mitri B., Fanos V., Ruggeri L., Sabatino G., Torcasio F., Zanardo V., Attardo G., Riccobene F., Martano V., Benini Dn Cuzzolin L. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – Vol. 90. – P. F514-519; 1359-2998.
23. Cuzzolin L., Fanos V., Pinna B., di Marzio M., Perin M., Tramontozzi P., Tonetto P., Cataldi L. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P.931-938.
24. Jetton J.G. Upgrade on acute kidney injury in the neonate / JG Jetton, DJ Askenazi // *Curr Opin Pediatr.* – 2012. – № 24. – P.191-196.
25. Haase-Fielitz A.L., Haase M., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status // *Ann Clin Biochem.* – 2014. – (Pt 3):335-51.
26. Mathur N.B., Agarwal H.S., Maria A. acute renal failure in neonatal sepsis // *Indian J Pediatr.* – 2006. – 73. – P.499-502.
27. Moritz K.M., Wintour E.M., Black M.J., Bertram J.F., Caruana G. Factors influencing mammalian kidney development: implications for health in adult life. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* – 2008. – Vol. 196. – P.1-78; 0301-5556.
28. Mortazavi F, Hosseinpour Sakha S, Nejati N. Acute kidney failure in neonatal period // *Iran J Kidney Dis.* – 2009. – 3:136-40.
29. Oh W., Poindexter B.B., Perrit R, Lemons J.A., Bauer C.R., Ehrenkranz R.A., Stoll B.J. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight in nts. *J Pediatr.* – Dec 2005. – Vol. 147. – № 6. – P. 786-790; 0022-3476.
30. Parikh C.R., Lu J.C., Cocca S.G., Devarajan P. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise // *Ann Clin Biochem.* – Jul 2010. – Vol. 47. – Pt 4. – P. 301-312; 1758-1001.
31. Rosner M.H. Urinary biomarkers for the detection of renal injury. *Adv Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 49. – P. 73-97; 0065-2423.
32. Schreuder MF, Wilhelm AJ, Bokenkamp A, Timmermans SM, Delemarre-van de Waal HA, van Wijk JA. Impact of gestational age and birth weight on amikacin clearance on day 1 of life. *Clin J Am Soc Nephrol.* – Nov 2009. – Vol. 4. – № 11. – P. 1774-1778; 1555-905X.
33. Singer E., Marko L., Paragas N. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf).* – 2013. – 207(4):663-72.
34. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL) increases with grade of acute kidney injury / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarajan et al. // *Nephrol.Dial.Transplant.* – 2009. – № 24. – P. 3349-3354.
35. Vieux R., Hascout J.M., Meridariu D., Freson J., Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125. – № 5. – P. E1186-1192; 1098-4275.
36. Zaccaria Ricci, Matteo Di Nardo, Claudio Ronco. Year in review 2013: Critical care – nephrology Critical Care. – 2014. – 18:574.
37. Ricci Z., Ronco C. In Focus Neonatal RIFLE // *Nephrol. Dial. Transplant.* – Published by Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA. – 2013.