

Функциональная характеристика почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией

Н.Ф. Панахова, С.Ш. Гасанов, А.А. Ахундова, С.М. Алескерова, А.А. Полухова

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Functional characterization of the kidneys of preterm infants born to mothers with preeclampsia

N.F. Panakhova, S.Sh. Gasanov, A.A. Akhundova, S.M. Aleskerova, A.A. Polukhova

Azerbaijan Medical University, Baku

Цель исследования: выявление особенностей функциональных нарушений почек у новорожденных, родившихся преждевременно у матерей с преэклампсией. Обследованы 48 недоношенных новорожденных, среди которых 15 младенцев, родившихся у матерей с преэклампсией (основная группа), 13 новорожденных от матерей с отягощенным течением беременности без развития преэклампсии (группа сравнения). Группу контроля составили 20 условно-здоровых недоношенных детей. Для выявления функционального состояния тубулярного аппарата почек в 1–3-и и 7–10-е сутки жизни в моче определяли следующие показатели: молекулу повреждения почек (KIM-1) и липокалин-2 (NGAL). Для оценки работы гломерулярного аппарата вычисляли скорость клубочковой фильтрации. Установлено, что новорожденные основной группы характеризуются высокими значениями маркеров поражения тубулярного аппарата с первых дней жизни, сохраняющимися до 7–10-х суток жизни и достоверно отличающимися от показателей контрольной группы и группы сравнения ($p < 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации, отражающая возможности клубочкового аппарата почек у новорожденных от матерей с преэклампсией, была ниже, чем у новорожденных контрольной группы, но не отличалась от показателей группы сравнения с тенденцией к нормализации к концу раннего неонатального периода. Таким образом, поражение гломерулярного аппарата имело кратковременный характер и нормализовалось на фоне проводимой терапии, в то время как высокое содержание в моче KIM-1 и липокалина-2 с первых дней постнатального периода, сохранявшееся до 10-х суток жизни, указывает на стойкость поражения тубулярного аппарата почек новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Ключевые слова: новорожденные, преэклампсия у матери, функциональное состояние почек, молекула повреждения почек (KIM-1), липокалин-2 (NGAL).

The aim of the study was to identify kidney dysfunction in infants born prematurely to mothers with preeclampsia. Forty-eight preterm infants, including 15 babies born to mothers with preeclampsia (a study group), 13 neonates whose mothers had complicated pregnancy without preeclampsia (a comparison group), and 15 apparently healthy infants (a control group) were examined. To evaluate renal tubular function, the indicators, namely: kidney injury molecule-1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL) were determined on 1–3 and 7–10 days of their life. Glomerular filtration rate was estimated to assess the performance of the glomerular apparatus. The study group was found to have the high values of tubular injury markers on 1 to 7–10 days of life, which significantly differed from those in the control and comparison groups ($p < 0,05$). The glomerular filtration rate reflecting the capacity of the glomerular apparatus in the infants born to preeclamptic mothers was lower than that in the control group, but similar to that in the comparison group with a tendency towards normalization by the end of the early neonatal period. Thus, glomerular injury was short-term and abolished during adequate therapy whereas the high urinary levels of KIM-1 and NGAL from the first to 10th days of life confirm persistent tubular injury in the infants born to preeclamptic mothers.

Key words: newborn infants, preeclamptic mothers, renal function, kidney injury molecule (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL).

Одна из основных проблем антенатального периода — преэклампсия, сопровождающаяся перфузионно-диффузионной недостаточностью плаценты с развитием внутриутробной гипоксии плода [1, 2].

Важнейшим критерием осложненного течения преэклампсии является полиорганность поражения, т. е. вовлечение в патологический процесс всех органов и систем плода и новорожденного [2]. В литературе имеются отдельные данные, свидетельствующие о прямой связи тяжести гипоксии с поражением почек [3–5]. Установлено, что редукция регионарного кровотока при гипоксии приводит к снижению ренальной перфузии, что на фоне незрелости почечной ткани плода к моменту рождения предопределяет развитие гипоксической нефропатии у новорожденных [6]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано неблагоприятное влияние преэкламп-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:57–62

Адрес для корреспонденции: Панахова Нушаба Фархад кызы — к.м.н., асс. каф. неонатологии Азербайджанского медицинского университета
Гасанов Сафиан Шамиль оглы — д.м.н., проф., зав. той же каф.
Ахундова Афаг Ариф кызы — ст. лаборант той же каф.
Алескерова Саадат Магомед кызы — к.м.н., доц. той же каф.
Полухова Айнура Али кызы — к.м.н., доц. той же каф.
AZ 1022 Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, д. 23

псии матери на ренальные функции новорожденного [7, 8].

В настоящее время наиболее современными и перспективными ранними неинвазивными маркерами гипоксически-ишемического поражения почек являются молекула повреждения почек (Kidney injury molecule-1, KIM-1) и липокалин-2 (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) [9]. KIM-1 представляет собой поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, не содержится в почках здоровых людей и животных. Указанный белок активируется сильнее прочих белков при повреждении клеток почек и преимущественно локализован в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев [10]. После повреждения ткани почек в эпителии канальцев начинает активно накапливаться KIM-1. Данное вещество воздействует на сохранившие жизнеспособность эпителиальные клетки и превращает их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки и их частицы. Ускоряя, таким образом, процесс очищения ткани почек от омертвевших клеток, KIM-1 повышает процесс восстановления структуры и функции почечной ткани [11]. Увеличение выделения KIM-1 с мочой более специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов.

Липокалин-2 является маркером острого повреждения почек. В зависимости от конкретной ситуации он оказывает ренопротективное действие, стимулируя нефрониндуцирующую активность, а также имеет проапоптозную активность. В зависимости от различных патологических состояний указанный белок экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, находящихся в состоянии стресса. При остром повреждении почек происходит быстрый и массовый синтез липокалина-2 в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубках. Именно такой, «ренальный» липокалин и составляет наибольшую фракцию этого белка в моче [12, 13].

Цель исследования: выявить особенности функциональных нарушений почек у новорожденных, родившихся преждевременно у матерей с преэклампсией.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 48 недоношенных новорожденных различного гестационного возраста. Из них 28 новорожденных, родившихся у матерей с отягощенным течением беременности и родов, были разделены на основную группу и группу сравнения. Основную группу составили 15 новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась

преэклампсией, в группу сравнения вошли 13 новорожденных от матерей без преэклампсии во время настоящей беременности. Критериями исключения явились: гестационный возраст менее 32 нед, врожденные пороки развития, в том числе мочевыделительной системы, манифестные формы внутриутробных инфекций и гнойно-септические заболевания.

Контрольную группу составили 20 маловесных новорожденных с относительно благоприятным течением ante- и интранатального периодов.

Тяжесть преэклампсии у беременных оценивали по шкале Goecke в модификации Г.М. Савельевой [14]. У 14 из 15 женщин выявлена преэклампсия средней тяжести, у 1 — тяжелой степени. При комплексной оценке состояния новорожденного использовали анализ данных кардиотокографии (КТГ) плода. У матерей новорожденных как основной, так и группы сравнения данные КТГ свидетельствовали о наличии хронической гипоксии плода. Оценка ниже 5 баллов статистически достоверно преобладала в основной группе по отношению к группе сравнения ($n=5$ против $n=2$; $p<0,05$).

Для исследования фильтрационной способности гломерулярного аппарата новорожденных вычисляли почасовую диурез, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле Шварца:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Длина тела (см)}}{\text{Креатинин сыворотки крови (ммоль/л)} \times 0,0113} \times 0,33.$$

Определение уровня креатинина в сыворотке крови в динамике неонатального периода проводили на анализаторе FLEXORE (Нидерланды) кинетическим методом по Яффе без предварительной депротеинизации.

Для оценки степени тяжести поражения канальцевого аппарата почек методом иммуноферментного анализа в моче определяли уровень мочевого липокалина-2 и KIM-1. Выявление маркеров проводилось в два этапа: в 1–3-и на 7–10-е сутки жизни. Липокалин-2 определяли с использованием набора реактивов компании «RayBiotech, Inc.» (США), а уровень KIM-1 — с использованием набора реактивов компании Argutus Medical, BioAssay works. Мочу собрали в мочеприемники разового использования. С целью удаления клеточных элементов полученный материал центрифугировали. Образцы мочи хранили при температуре -70°C .

Эхографию головного мозга и доплерографическое исследование кровотока в почечной артерии выполняли на ультразвуковом диагностическом аппарате «Medison SonoS6» с датчиками с частотой 5 и 7,5 МГц.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием непараметрических (Манна—Уитни) методов. Резко различающиеся цифры устранялись с использованием теста Fischer.

Для оценки корреляций непараметрических данных применяли коэффициенты корреляции Спирмена. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных выявлено, что наряду с патологическим течением настоящей беременности женщины как основной, так и группы сравнения страдали различными соматическими заболеваниями. При этом экстрагенитальная патология превалировала в основной группе (40%* — в основной, 30,77% — в группе сравнения), а отягощенный акушерский анамнез достоверно чаще отмечался у матерей новорожденных группы сравнения (38,46% против 20% в основной группе; $p < 0,05$). Угроза прерывания беременности (26,67% в основной, 23,07% в группе сравнения) и анемия легкой степени во время настоящей беременности (33,33 и 30,77% соответственно) с одинаковой частотой встречались в обеих группах. Шесть из 15 новорожденных основной группы и 4 из 13 — в группе сравнения извлекались методом оперативного родоразрешения.

Задержка внутриутробного развития в 2 раза чаще ($p < 0,05$) встречалась у младенцев основной группы (табл. 1). Анализ состояния новорожденных при рождении показал, что средняя оценка по шкале Апгар

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество обследованных меньше 100.

у младенцев основной группы соответствовала состоянию средней асфиксии, а в группе сравнения — легкой асфиксии. Однако разница это не являлась статистически достоверной.

Высокая частота ($p < 0,05$) приступов апноэ в основной группе отразилась на длительности респираторной поддержки ($p < 0,05$). Статистически достоверная разница выявлена также в отношении частоты перивентрикулярной лейкомаляции ($p < 0,05$), в то время как частота внутрочерепных кровоизлияний не имела достоверных различий в двух группах. Продолжительность симптома «белого пятна», отражающего гипоперфузию периферических органов, в том числе и почек, а также средние значения индекса резистентности в почечной артерии новорожденных основной группы имели более высокие значения (различия недостоверны). В то же время глухость сердечных тонов и среднее систолическое давление ниже 40 мм рт.ст. превалировали в основной группе ($p < 0,05$).

Хроническая внутриутробная гипоксия, которой были подвержены младенцы как основной, так и группы сравнения, негативно отразилась на состоянии почечного кровотока, о чем свидетельствуют высокий индекс резистентности в почечной артерии и снижение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Хотя в основной и группе сравнения эти показатели не имели достоверных различий, значительное снижение почасового диуреза в основной группе клинически сопровождалось высокой частотой отечного

Таблица 1. Характеристика новорожденных исследуемых групп

Данные	Контрольная группа, n=20	Основная группа, n=15	Группа сравнения, n=13
Гестационный возраст, нед	34,6 (33—36)	33,9 (32—36)	34,4 (32—36)
Масса тела, г	2120 (1690—2355)	1795 (1450—2200)	1950 (1500—2340)
ЗВУР, абс. (%)	2 (13,3)	9 (60)**	6 (46,5)
Оценка по шкале Апгар, баллы:			
на 1-й минуте жизни	6,3 (5—7)	4,8 (4—7)	5,7 (5—7)
на 5-й минуте жизни	6,9 (6—8)	5,6 (5—7)	6,7 (6—7)
Приступы апноэ, абс. (%)	0	6 (40)**	2 (15,38)
Респираторная терапия более 5 дней, абс. (%)	0	3 (20)**	1 (7,69)
Отеки, абс. (%)	1 (6,67)	7 (46,67)**	3 (23,08)
САД <40 мм рт.ст., абс. (%)	0	5 (33,33)**	2 (15,38)
Глухость сердечных тонов, абс. (%)	0	5 (33,33)**	2 (15,38)
ИР в почечной артерии	0,68 (0,57—0,72)	0,82* (0,74—0,87)	0,78* (0,73—0,84)
ВЧК, абс. (%)	0	10 (73,33)	8 (61,53)
ПВЛ, абс. (%)	0	4 (26,6)**	1 (7,69)

Примечание. ЗВУР — задержка внутриутробного развития; САД — систолическое артериальное давление; ИР — индекс резистентности; ВЧК — внутрочерепные кровоизлияния; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция. Результаты выражены средними величинами (в скобках — предел колебаний), а также как n (%). Различия статистически значимы при $p < 0,05$. * $p < 0,05$ — по отношению к контрольной группе; ** $p < 0,05$ — по отношению к группе сравнения.

синдрома ($p < 0,05$). Нормализация скорости клубочковой фильтрации в динамике неонатального периода на фоне адекватной терапии свидетельствует о преренальном характере этих изменений. Уровень креатинина в основной и группе сравнения был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), однако его концентрация в крови редко превышала 100 мкмоль/л (табл. 2). Это можно объяснить тем, что в наше исследование были вовлечены новорожденные с низкой массой тела, в том числе с задержкой внутриутробного развития, а уровень креатинина в крови определяется не только ренальными функциями, но также зависит от мышечной массы организма.

Известно, что именно в канальцах происходит огромная часть энергозависимых процессов секреции и реабсорбции, что делает их особенно чувствительными к недостатку кислорода. Для оценки состояния канальцевого эпителия мы определяли в моче новорожденных уровень КИМ-1 и липокалина-2.

Исследование уровня КИМ-1 выявило достоверное его повышение в основной и группе сравнения с первых дней жизни (рис. 1). Однако к 7–10-м суткам жизни концентрация данного маркера у новорожденных группы сравнения имела тенденцию к снижению, в основной же группе его уровень продолжал оставаться на высоких значениях и достоверно отличался от показателей контрольной группы и группы сравнения ($p < 0,05$).

Как представлено на рис. 2, уровень липокалина-2 у новорожденных группы сравнения не отличался от значений контрольной группы ($p > 0,05$). Тогда как у новорожденных от матерей с преэклампсией концентрация этого маркера достоверно превышала таковую в контрольной группе и группе сравнения ($p < 0,05$).

Высокие значения этих маркеров у новорожденных основной группы с первых дней жизни, по-видимому, были обусловлены как тяжестью хронической внутриутробной гипоксии, развивающейся на фоне преэклампсии, так и кардиореспираторными нарушениями, поддерживающими гипоксию почечной ткани. Е. Н. Байбарина и соавт. [15] утверждает, что среди новорожденных, находящихся

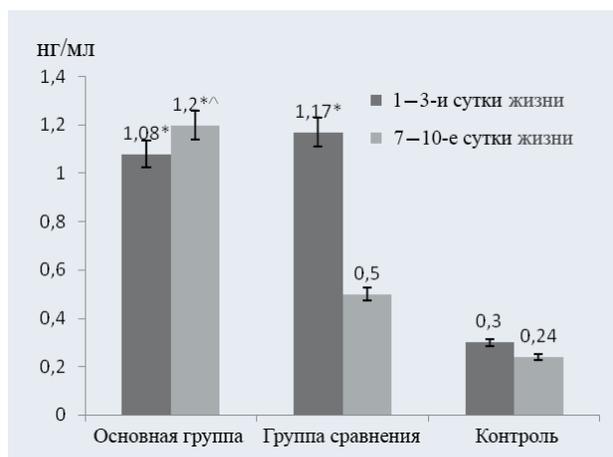


Рис. 1. Уровень КИМ-1 в моче у детей исследуемых групп.

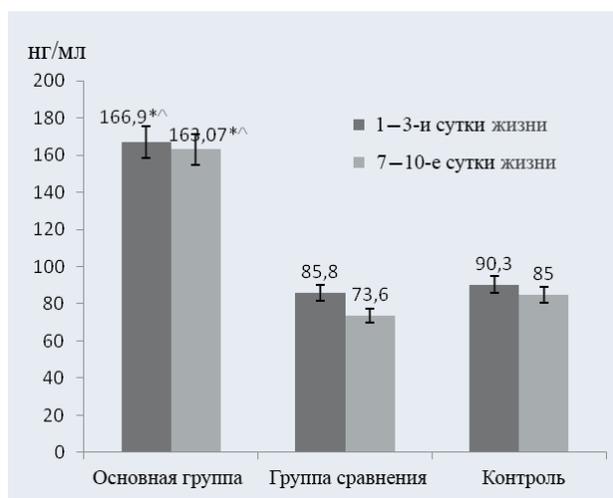


Рис. 2. Уровень липокалина в моче у детей исследуемых групп.

в критическом состоянии, обусловленном дыхательными нарушениями, ишемической нефропатией встречается у 95,6%. G. Genc и соавт. [16] также в своих исследованиях обнаружили высокий уровень КИМ-1 у новорожденных с острым почечным повреждением, сопровождающимся респираторными расстройствами.

При проведении корреляционного анализа мы не обнаружили статистически значимой зависимости

Таблица 2. Показатели функции почек у новорожденных исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		Группа сравнения	
Креатинин, мкмоль/л	43 (32–57)	32 (21–42)	78,7* (54–100)	64* (40–82)	87,11* (56–110)	68* (42–92)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	20,34 (16,8–26,2)	22 (17,5–28,1)	15,83 (9,93–22,83)	19,21 (13,5–27,3)	14,67 (9,17–22,3)	20,12 (14,8–26,9)
Диурез, мл/кг/ч	3,34 (0,8–4,78)	4,78 (1,7–7,34)	1,97*** (0,9–4,96)	3,34 (1,6–6,34)	3,13 (0,9–7,8)	4,76 (2,1–7,54)

Примечание. Результаты выражены средними величинами (в скобках — предел колебаний). Различия статистически значимы при $p < 0,05$. * $p < 0,05$ — по отношению к контрольной группе; ** $p < 0,05$ — по отношению к группе сравнения.

между уровнем почасового диуреза и скоростью клубочковой фильтрации у новорожденных как основной, так и группы сравнения. Это, вероятно, обусловлено тем, что количество выделяемой мочи определяется не только состоянием клубочкового аппарата, но и реабсорбционными возможностями почек. Положительная достоверная зависимость выявлена между показателями К_{IM}-1 и липокалина-2 в основной группе ($r=+0,62$; $p<0,05$), что указывает на стойкость поражения тубулярного аппарата. Несмотря на существующее мнение о том, что канальцевый аппарат почек новорожденных лучше защищен от повреждающего действия гипоксии и фактически только фильтрацией отвечает на любые изменения гемодинамики и гипоксию [17], наши исследования выявили значительную уязвимость канальцевого эпителия, что совпадает с утверждениями Е. М. Козловой о превалировании канальцевых нарушений, приводящих к снижению фильтрации лишь в конечной стадии на фоне некроза тубулярного эпителия [18].

Таким образом, преэклампсия и сопутствующая ей перинатальная гипоксия не оставляют интактными почки недоношенных новорожденных детей, что сопровождается одновременным вовлечением в патологический процесс гломерулярного и канальцевого аппарата.

При этом в отличие от клубочковой фильтрации поражение канальцевого эпителия имеет более пролонгированный характер. По-видимому, меньшая зрелость при рождении и более интенсивный характер развития в раннем постнатальном периоде способствуют большей подверженности канальцевого эпителия гипоксии.

ВЫВОДЫ

1. У новорожденных от матерей с преэклампсией поражение гломерулярного аппарата, проявляющееся снижением скорости клубочковой фильтрации, отеком синдромом и повышением концентрации креатинина, имеет кратковременный характер и нормализуется на фоне проводимой терапии.

2. Высокий уровень в моче К_{IM}-1 и липокалина-2 с первых дней постнатального периода, сохраняющийся до 10-х суток жизни, указывает на стойкость поражения тубулярного аппарата новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Авторы статьи выражают благодарность Фонду развития науки при президенте Азербайджанской Республики за помощь в приобретении реактивов для проведения данного научного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Торчинов А. М., Цахилова С. Г., Сарахова Д. Х., Джонбобоева Г. Н. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы). Пробл репрод 2010; 3: 87—91. (Torchinov A. M., Tsahilova S. G., Sarahova D. H., Djonboboeva G. N. Relevance of a preeclampsia (hestoz) in modern obstetrics. Problems and decisions (literature review). Probl reprod 2010; 3: 87—91.)
2. Devarjan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 2006; 17: 6: e 1503—1520.
3. Игнатко И. В., Демидович Е. О. Принципы терапии плацентарной недостаточности для коррекции нарушений ренальной гемодинамики плода. Вopr гинекол акуш и перинатол 2007; 6: 25—31. (Ignatko I. V., Demidovich E. O. Principles of placental insufficiency therapy for correction of renal's hemodynamic disorders of a fetus. Vopr гинекол акуш i perinatol 2007; 6: 25—31.)
4. Наточин Ю. В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии. Клини нефрол 2011; 4: 4—9. (Natochin Ju. V. Kidney's development and problems of pediatric nephrology. Klin nefrol 2011; 4: 4—9.)
5. Шункина Г. Л. Роль биохимических исследований в оценке поврежденной функции почек новорожденных после перенесенной гипоксии. Современные технологии в медицине 2010; 4: 65—68. (Shunkina G. L. Role of biochemical researches in an assessment of kidneys function damages of newborns exposed hypoxia. Sovremennye tekhnologii v meditsine 2010; 4: 65—68.)
6. Чугунова О. А., Макулова А. И., Лифшиц В. И. и др. Диагностика и лечение почечной недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Педиатрия 2007; 6: 40—45. (Chugunova O. A., Makulova A. I., Lifshic V. I. et al. Diagnostics and treatment of kidney insufficiency with newborns and children of the first months of life. Pediatriya 2007; 6: 40—45.)
7. Игнатова М. С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. Педиатрия 2007; 86: 6: 6—13. (Ignatova M. S. Actual problems of children's age nephrology at the beginning of XXI century. Pediatriya 2007; 86: 6: 6—13.)
8. Bolat F., Comert S., Bolat G. et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. World J Pediatr 2013; 9: 4: 323—329.
9. Askenazi D. J., Ambalavanan 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: e 265—274.
10. Vaidya V. S., Ramirez V., Ichimura T. et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290: 2: e 517—529.
11. Takaharu I., Asseldonk E., Humphreys B. D. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. J Clin Invest 2008; 118: 5: e 1657—1668.
12. Haase M., Devarayan P., Haase-Fielitz A. et al. The outcome of neutrophil gelatinase associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 17: e 1752—1756.
13. Шафранская К. С., Кашталан В. В., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в кардиологии. Сибирский медицинский журнал 2011;

- 4: 15—19. (Shafranskaja K.S., Kashtalap V.V., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. Possibilities of diagnostics of acute kidney injury using lipocalin , neutrophil gelatinase-associated (NGAL) in cardiology. *Sibirskij meditsinskij zhurnal* 2011; 4: с 15—19.)
14. *Скрябина В.В., Сандакова Е.А., Касатова Е.Ю., Гилева С.А.* Поздние гестозы: Прогнозирование, диагностика, оценка тяжести, принципы ведения больных. Методические рекомендации. Пермь: ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера 2008; 38. (Skrabina V.V., Sandakova E.A., Kasatova E. Ju., Gileva S. Preeclampsia: Prognosis, diagnostics, assessment of severity, principles of treatment patients. Methodical recommendations. Perm: PSMA of a name of acad. E.A. Wagner's 2008; 38.)
15. *Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Буркова А.С. и др.* Применение диуретиков при критических состояниях у новорожденных под контролем доплерографии почек. *Педиатрия* 1997; 3: 23—25. (Vajbarina E.N., Antonov A.G., Burkova A.S. et al. Application of diuretics at critical conditions with newborns under the control of kidneys dopplerography. *Pediatriya* 1997; 3: 23—25.)
16. *Genç G., Ozkaya O., Avcı B. et al.* Kidney injury molecule-1 as a promising biomarker for acute kidney injury in premature babies. *Am J Perinatol* 2013; 30: 245—252.
17. *Шабалов Н.П.* Неонатология. В 2-х томах. Том II. М: МЕД-пресс-информ 2004; 640. (Shabalov N. P. Neonatologiya. In 2 volumes. Volume II. Moscow: Medical press inform 2004; 640.)
18. *Козлова Е.М.* Канальцевые нарушения при ОПН у новорожденных. Мат. II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». М 2002; 124. (Kozlova E.M. Tubular disorders at AKI in newborns. Mat. of II Russian Congress "Modern methods of diagnostics and treatment in children's nephrology and urology". Moscow 2002; 124.)

Поступила 24.10.13