

Зорькина Т.В., Косушкина Г.В., Соболева М.К.
Новосибирский государственный медицинский университет,
г. Новосибирск

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ, СЕКРЕТИРУЕМЫХ КАНАЛЬЦАМИ, В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО МЕТОДА КОНТРОЛЯ ЗА РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ

Цель – изучение уровня ферментов, секретируемых почечными канальцами, у пациентов с сепсисом для выяснения значимости в качестве дополнительного метода контроля за развитием острого повреждения почек у детей, больных сепсисом.

Материал. 20 детей, больных сепсисом.

Методы. Клинический, рутинные методы контроля гомеостаза, рентгенологический, ренальная панель (калий, креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации), активность ферментов мочи: β -глюкуронидазы (β -ГЛ), гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ).

Результаты. Установлено, что увеличение экскреции ферментов с мочой закономерно связано со степенью снижения диуреза и длительностью периода олигурии у больных сепсисом детей. Наиболее отчетливо эта взаимосвязь прослеживалась в группе детей первых месяцев жизни. Снижение выделения всех измеряемых ферментов на фоне олигурии длительностью более 5 суток было прогностически неблагоприятным и свидетельствовало о переходе ОПН в ренальную форму.

Вывод. Авторы полагают, что метод позволяет объективизировать тяжесть острого почечного повреждения, а также судить об уровне повреждения нефрона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острое почечное повреждение; олигурия; сепсис; ферменты; канальцы.

Zorkina T.V., Kosushkina G.V., Soboleva M.K.
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

DETERMINATION OF ACTIVITY OF ENZYMES IN UREA AS ADDITIONAL METHOD ON MONITORING ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN WITH SEPSIS

Objective – to study the level of activity enzymes secreted by renal tubules in kids with sepsis to determine the significance as an additional method of monitoring acute kidney injury.

Material. 20 children with sepsis

Methods. Clinical examination, routine methods of control homeostasis, potassium, creatinine, glomerular filtration rate, X-ray, determination of activity β -glucuronidase (β -GL), γ -glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP).

Result. It was found that the increase in urinary excretion of enzymes clearly connected with degree of reduction of output and duration of the period of oliguria in kids with sepsis. This connection is most clearly seen in the group of children during the first months of life. Decreased excretion of all measured enzymes and oliguria lasting more than 5 days was a poor as prognostic factor and indication transformation pre-renal for renal form renal insufficiency.

Conclusion. The authors believe that method useful to objectify the severity of acute kidney injury as well as determine of level the nephron's damage.

KEY WORDS: acute renal injury; oliguria; sepsis; enzymes; renal tubules.

Острая почечная недостаточность у детей (ОПН) в настоящее время определяется как внезапное и устойчивое снижение функций почек: гломерулярной фильтрации и/или выделения мочи. ОПН – это потенциально обратимое состояние, проявляющееся повышением концентрации сывороточного креатинина, электролитным дисбалансом, ацидозом, нарушением способности к выделению воды. ОПН может развиваться у заведомо здорового ребенка, либо осложнить течение уже имеющегося заболевания почек, это состояние часто осложняет течение сепсиса, кишечной инфекции, пос-

леоперационный период кардиохирургических пациентов [1, 2]. Летальность при ОПН остается высокой, она существенно не изменилась за последние 30 лет, несмотря на появление новых интенсивных методов лечения [2].

С 2004 года, согласно консенсусному определению Acute Kidney Injury Network, вместо термина «острая почечная недостаточность» (ОПН) предложено использовать термин «острое повреждение почек» (ОПП). В настоящее время в отечественной литературе нередко понятия признаются равнозначными и встречаются с одинаковой частотой. В основу определения степени тяжести острого повреждения почек положены определение уровня креатинина или скорости клубочковой фильтрации и уровень диуреза [3, 4]. Также принято классифицировать ОПН на преренальную и постренальную формы [3]. В литературе приводятся противоречивые данные о частоте встречаемости различных форм ОПН у взрослых и детей. По мнению ряда ав-

Корреспонденцию адресовать:

ЗОРЬКИНА Татьяна Викторовна,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52,
ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-903-901-99-05.
E-mail: zorkina@bk.ru

торов основной формой сформировавшейся ОПН у детей является ренальная [5].

На современном этапе большое внимание уделяется изучению причин, вариантов течения и способов предотвращения развития ОПН у новорожденных [6, 7]. Достаточно изучены вопросы ассоциации ОПН с кишечными инфекциями [8]. В то же время, развитие у детей повреждения почек на фоне других тяжелых бактериально-воспалительных заболеваний нередко диагностируется с опозданием, что приводит к необходимости использования дорогостоящих методов лечения, развитию осложнений и неблагоприятному исходу. Учитывая тот факт, что у большинства детей ОПН обратима, общемировой тенденцией является поиск очевидных, клинически доступных ранних критериев диагностики почечного повреждения. В качестве вспомогательного метода исследования, отражающего морфологическое состояние канальцевого эпителия, особенно при использовании нефротоксичных препаратов в лечении, используется исследование активности ферментов мочи [9, 10]. Раньше других повышается активность энзимов щеточной каймы: нейтральной α -глюкозидазы (НАГ); γ -глутамилтрансферазы (ГГТ); щелочной фосфатазы (ЩФ). За рубежом в клинической практике чаще исследуется активность НАГ [11].

Цель данной работы — изучение динамики энзимурии в качестве дополнительного метода контроля за степенью острого повреждения почек у детей раннего возраста с тяжелыми бактериально-воспалительными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 20 пациентов, больных сепсисом. Диагноз сепсиса основывался на диагностических критериях международной согласительной конференции по дефиниции педиатрического сепсиса [12]. Дети первого года жизни составляли 46,1 %, 1-3 лет — 23,7 %. Программа обследования пациентов включала сбор полных анамнестических данных; клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больного; осмотр окулиста, отоларинголога, невропатолога. Всем больным проводились в динамике лабораторные исследования унифицированными методами: анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, мочевины, креатинина, ионограмма. Для подтверждения диагноза пневмонии проводилась рентгенография органов грудной клетки. Идентификация возбудителя инфекции осуществлялась с использованием бактериологических и серологических исследований. В качестве метода, поз-

воляющего судить о функциональном состоянии канальцевого эпителия, исследовалась активность ферментов мочи: β -глюкуронидазы (β -ГЛ), гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Определение активности ЩФ и ГГТ в моче проводилось с использованием коммерческого набора Lachema, определение активности β -ГЛ — по методу К.Н. Делекторской [13].

При обследовании септических больных в результате многократных посевов крови и других биологических сред (мочи, кала, ликвора, содержимого аспирата трахеобронхиального дерева) были выявлены следующие возбудители болезни: *S. epidermidis* 16 %, *S. Haemolyticus* 18 %; *Clostridia difficile* 6 %; *E. coli* 4 %; *Proteus vulgaris* 16 %; *Proteus mirabilis* 4 %; *P. aeruginosa* 8 %. При этом у 5 больных либо в начале болезни, либо в дальнейшем из гнойных очагов и/или из крови при жизни была выделена смешанная флора.

Очагами сепсиса были следующие: тяжелая пневмония у 20 пациентов (100 %): процесс в легких был двусторонним у всех обследованных, поражение двух долей и более отмечалось у 12 человек (68 %), у 9 больных при жизни и по данным аутопсий диагностирован фибринозно-гнойный плеврит. У 2 больных развились абсцессы легких (17 %); у 4 пациентов (25 %) пневмония осложнилась пневмотораксом; у 7 (34 %) — деструкцией легочной ткани в виде полостных образований без уровня. У половины умерших выявлен гнойный менингоэнцефалит. У большинства больных (11чел. или 55 %) отмечена его стертая клиника, небольшой плеоцитоз (100-250 кл./мл), тогда как по данным аутопсии выявлен тяжелый деструктивный процесс в боковых желудочках, размягчение тканей мозга. Значительно реже регистрировались следующие пиемические очаги: остеомиелит (у 2 чел.), медиастенит (1 чел.), абсцессы клетчатки и мягких тканей (6 чел.). Течение болезни: у 2 больных отмечалось молниеносное течение (все случаи закончились летально), острое течение сепсиса отмечалось у 10 больных (умерли 2 больных), подострое течение септического процесса отмечено у 8 пациентов (летальность составила 13 % — умер 1 пациент). Клинические проявления инфекционно-токсического шока I-II фазы были отмечены у 17 пациентов. Накануне перенесли острую кишечную инфекцию 3 человека, пневмонию — 5 человек, тяжелую вирусную инфекцию — 11 чел. ИВЛ проводилась 18 больным (90 %). Длительность терапии сепсиса составила 22-35 суток, у 5 пациентов она оказалась безуспешной — сепсис закончился летально.

Анализ данных проведен методами описательной статистики. Статистическая значимость различий сред-

Сведения об авторах:

ЗОРЬКИНА Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии лечебного факультета, ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: zorkina@bk.ru

КОСУШКИНА Галина Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии лечебного факультета, ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

СОБОЛЕВА Мария Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета, ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: m.k.soboleva@gmail.com

них величин определялась по критерию Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с использованием русифицированной версии программ «Microsoft Excel», пакета прикладных программ «STATISTIKA».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Олигурия зафиксирована у 20 больных (100 %). При этом снижение диуреза более чем на 50 % отмечалось у 5 детей (25 %), продолжительность олигурии — от 3 до 7 суток. Снижение диуреза сопровождалось отеком синдромом. Выраженность отеков: от слабой (пастозность лица) до умеренной (распространение отеков на туловище и конечности). Слабые отеки отмечались у 12 детей (60 %), умеренные — у 8 (40 %).

У всех больных сепсисом в период максимально выраженных клинических проявлений болезни был выявлен анемический синдром. Анемия средней степени тяжести была обнаружена у 14 больных (70 %). У 6 обследованных (30 %) наблюдалось развитие тяжелого малокровия. У 13 детей (65 %) наблюдалось увеличение содержания общего билирубина в 2,5 раза.

Гематурия и протеинурия имели место у всех детей. Степень ее выраженности — от обнаружения 15-20 эритроцитов в поле зрения до 45-55 в поле зрения. Гематурия выявлялась через 48-72 часов у 65 % больных, позднее — у 35 %. Выраженность варьировала от микропротеинурии (80 %) до 1 г/л (20 %) в разовой порции. Цилиндры в мочевом осадке определялись у 12 больных (60 %) и были представлены у 7 детей гиалиновыми цилиндрами, у 5 больных — гиалиновыми и зернистыми. Абактериальная лейкоцитурия выявлена у 5 больных (25 %), у остальных отмечалась значительная бактериурия, что, в сочетании с лейкоцитурией, давало повод для вынесения в диагноз нового очага сепсиса — пиелонефрита или инфекции мочевых путей.

При поступлении в стационар уровень мочевины был повышен у всех детей и коррелировал с тяжестью заболевания (23,6-34 ммоль/л). При сохранении олигурии более 3-х дней уровень мочевины > 40 ммоль/л зарегистрирован у 37 % детей, из которых 43 % были детьми в возрасте до 3-х лет. Уровень креатинина у детей до развития олигурии оставался в пределах 0,11-0,12 ммоль/л у всех детей вне зависимости от возраста и формы заболевания. Нарушения водно-электролитного обмена имелись у всех детей и проявлялись, прежде всего, в синдроме задержки жидкост-

ти. Прибавки массы тела за сутки в пределах +6-9 % от первоначальной в течение 4 ± 1 дней наблюдались у 12 % больных. У детей с отчетливым снижением диуреза менее 1 мл/кг/час в течение не более 3-х дней обнаружена умеренно выраженная энзимурия, в основном за счет повышения активности β -ГЛ (в 1,6 раза по сравнению с контролем). Повышение β -ГЛ преимущественно перед ГТТ и ЩФ свидетельствовало о более значительном поражении дистальных канальцев и гораздо меньшей заинтересованности проксимальных. При четком соблюдении объемов инфузионной терапии с ориентированием на диурез, патогенетической терапией самого заболевания и ОПН у этих детей удавалось восстановить диурез. Возможно, в этой ситуации подобное изменение уровня ферментурии объяснялось развитием острого тубулоинтерстициального нефрита, что было показано ранее в работах В.В. Дина [10]. В динамике заболевания при успехе патогенетической терапии происходил быстрый регресс ферментурии и в периоде реконвалесценции, и только у 3 пациентов (3,6 %) этой группы оставались повышенными значения ГТТ и составили $39,108 \pm 2,439$ ($p < 0,05$). Проспективное наблюдение за этими детьми выявило, что нормализация диуреза, параметров креатинина, мочевого осадка и уровень энзимов в моче наступали у этих детей, в среднем, через $6 \pm 0,5$ недель.

Патологические прибавки массы тела для детей до года в диапазоне +10-13 % от массы тела за сутки сопровождалась нарушением сознания и возникновением судорог. Установлено, что у больных со снижением диуреза менее 0,5 мл/кг/час в течение более 6 часов зарегистрирована энзимурия за счет β -ГЛ $12,11 \pm 2,05$ МЕ/МЕ креатинина, тогда как параметры ЩФ и ГТТ существенно не менялись. При развитии истинно ренальной ОПН и снижении диуреза менее 0,5 мл/кг/час в течение более 12 часов энзимурия характеризовалась повышением уровня всех измеряемых ферментов (ЩФ $72,7 \pm 9,36$ МЕ/МЕ креатинина; ГТТ $256,6 \pm 15,96$ МЕ/МЕ креатинина; β -ГЛ $29,6 \pm 2,18$ МЕ/МЕ креатинина), что свидетельствовало о повреждении как дистальных, так и проксимальных канальцев (табл. 1, 2). При этом

Таблица 1
Активность ферментов в зависимости от формы ОПН

Показатель	Пренальная	Ренальная
Мочевина мочи/ мочевина плазмы	> 10	< 10
Креатинин мочи/креатинин плазмы	> 40	< 20
ЩФ (уровень МЕ\МЕ креатинина)	$31,04 \pm 2,28$	$72,7 \pm 9,36$
ГТТ (уровень МЕ\МЕ креатинина)	$89,31 \pm 6,13$	$256,6 \pm 15,96$
β -ГЛ (уровень МЕ\МЕ креатинина)	$12,11 \pm 2,05$	$29,6 \pm 2,18$

Information about authors:

ZORKINA Tatyana Viktorovna, candidate of medical sciences, docent, chair of pediatrics of medical faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: zorkina@bk.ru

KOSUSHKINA Galina Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of pediatrics of medical faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

SOBOLEVA Maria Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of chair of pediatrics of medical faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: m.k.soboleva@gmail.com

Таблица 2
Сравнительная характеристика больных по уровню азотемии, снижения диуреза и степени выраженности энзимурии

Показатель	Контрольное значение	Диурез	Диурез	Диурез менее	Диурез менее	Диурез менее
		1 мл/кг/час в течение менее 6 часов	1 мл/кг/час в течение более 6 часов	0,5 мл/кг/час в течение более 6 часов	0,5 мл/кг/час в течение более 12 часов	0,3 мл/кг/час в течение более 24 часов
Мочевина крови (ммоль/л)	1,8-6,4	13,6 ± 1,5	18,9 ± 2,8	23,6 ± 2,8	31,0 ± 2,9	> 40
Креатинин крови (ммоль/л)	0,04-0,117	0,124 ± 0,06	0,13 ± 0,04	0,18 ± 0,11	0,31 ± 0,08	0,37 ± 0,02
ЩФ (уровень МЕ\МЕ креатинина)	7,64 ± 0,24	9,04 ± 0,28	43,62 ± 2,42	59,05 ± 2,11	72,7 ± 9,36	38,3 ± 2,12
ГГТ (уровень МЕ\МЕ креатинина)	34,46 ± 1,09	39,31 ± 6,13	101,2 ± 8,11	154,63 ± 14,62	256,61 ± 15,96	89,61 ± 7,19
β-ГЛ (уровень МЕ\МЕ креатинина)	2,08 ± 0,2	3,32 ± 0,12	12,11 ± 2,05	18,31 ± 3,44	29,61 ± 2,18	17,42 ± 3,08

превышение нормальных значений ферментов в 8, 9 и более раз было прогностически неблагоприятным и сопровождалось развитием всех атрибутов ОПН: анурии, гиперкалиемии и декомпенсированного метаболического ацидоза.

С восстановлением микроциркуляции, увеличением диуреза разрешением критического состояния происходило снижение выделения с мочой ферментов. Снижение уровня β-ГЛ в 4 раза и более в период 6 ± 1 дней было прогностически благоприятно. В дальнейшем у этих детей происходило полное восстановление почечных функций в течение 4 ± 0,5 недель. Изменения в общем анализе мочи у этих детей характеризовались сохраняющейся микропротеинурией и гипостенурией, нормализация мочевого осадка в течение 4 ± 0,5 недель. Сохраняющийся высокий уровень β-ГЛ и ГГТ (увеличение в 3, 4 и более раз) сопровождалось в дальнейшем длительным (до

7 недель) сохранением мочевого синдрома, проявляющегося протеинурией до 1 г/л, снижением удельного веса мочи до 1004 ± 2 ед.опт.пл.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что уровень энзимов, секретлируемых канальцами, может ориентировать на тяжесть почечного повреждения у пациентов с сепсисом. Риск почечного повреждения наиболее высок у пациентов первых месяцев жизни, а уровень энзимурии и ее характер позволяет судить об уровне повреждения нефрона и в ряде случаев подтверждать развитие ренальной формы ОПН. Реконвалесценты сепсиса, перенесшие острое почечное повреждение, очевидно, нуждаются в более пристальном внимании, ограничении нефротоксичных препаратов, так как имеют более высокий риск развития ОПН на фоне вновь развившихся инфекций, при эксикозе или гломерулярной патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кемпер, М. Острая почечная недостаточность (Острое почечное повреждение) /Кемпер М. //В кн: Детская нефрология. Практическое руководство /под ред. Э. Лоймана, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. – М., 2010. – С. 338-346.
2. Litwin M., Analysis of causes of death in children and adolescents chronic peritoneal dialysis and hemodialysis in 10 year period: single center experience /Litwin M., Grenda R., Latoszynka J. //Pol. Merkurifalysis osz Lek. – 2000. – V. 46. – P. 285-292.
3. Emma, F. Острая почечная недостаточность у детей /Emma F. //Лекции школы по детской нефрологии под эгидой IPNAи ESPN. – Оренбург, 2010. – С. 270-292.
4. Hoste, E. Acute injury: epidemiology and diagnostic criteria /Hoste E., Keiium J. //Curr. Opin. Crit. Care. – 2006. – V. 2. – P. 531-537.
5. Этиология и лечение острой почечной недостаточности у детей юга Кузбасса /Андрянова О.И., Манеров Ф.К., Чурылев Ю.А., Хамин И.Г. //Мать и Дитя в Кузбассе. – 2006. – № 4. – С. 23-28.
6. Козлова, Е.М. Острая почечная недостаточность у новорожденных /Козлова Е.М., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. //Бюл. федер. центра сердца, крови и эндокринол. им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 6. – С. 53-69.
7. Чугунова, О.Л. Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности в лечении и прогнозе): Автореф. дис. ... докт. мед. наук /Чугунова О.Л. – М., 2001. – 57 с.
8. Зверев, Д.В. Острая почечная недостаточность /Зверев Д.В., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю. /В кн.: М.С. Игнатова. Детская нефрология. – М., 2011. – С. 542-557.
9. Диагностическое значение определения ферментурии у новорожденных с ишемической нефропатией /Куликова Н.Ю., Можяева А.Н., Чаша Т.В. и др. //Вопр. диагн. в пед. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 25-29.
10. Длин, В.В. Клиническое значение ферментурии при заболеваниях почек у детей: Автореф. ... канд. мед. наук /Длин В.В. – М., 1985. – 19 с.
11. Evaluation of renal and tubular functional and structural integrity in neonates /Awad H., el-Safty I, el-Barbary M., Imam S. //Am. J. Med. Sci. – 2002. – V. 324(5). – P. 261-266.
12. Международная согласительная конференция по педиатрическому сепсису: определения сепсиса и органной дисфункции у детей /Brahm Goldstein, Brett Giroir, Adrienne Randolph and the members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis //Вопр. анестезиол. и реаниматол. – 2005. – № 5. – С. 30-37.
13. Делекторская, Л.Н. Унификация определения ферментов в моче /Делекторская Л.Н., Окунев Д.Ю. //В кн.: Унификация клинических лабораторных методов исследования /под ред. В.В. Менщикова. – М., 1988. – С. 15-23.

REFERENCES:

1. Kemper M. Acute renal failure (Acute kidney injury). In: Pediatric Nephrology. Practical guide. Pod red. Je. Lojmana, A.N. Cygina, A.A. Sarkisjana. Moskva, 2010; 338-346.
2. Litwin M., Grenda R., Latoszynka J. Analysis of causes of death in children and adolescents chronic peritoneal dialysis and hemodialysis in 10 year period: single center experience. Pol. Merkurifalysis osz Lek. 2000; 46: 285-292.
3. Emma F. Acute renal failure in children. Lekcii shkoly po detskoj nefrologii pod jegidoy IPNAi ESPN. Orenburg, 2010; 270-292.

4. Hoste E., Keiium J. Acute injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006; 2: 531-537.
5. Andrijanova O.I., Manerov F.K., Churljaev Ju.A., Hamin I.G. Etiology and treatment of acute kidney failure in children in the southern Kuzbass. *Mat' i Ditya v Kuzbasse.* 2006; 4: 23-28.
6. Kozlova E.M., Ivanov D.O., Petrenko Ju.V. Acute renal failure in infants. *Bjulleten' federal'nogo centra serdca, krovi i jendokrinologii im. V.A. Almazova.* 2012; 6: 53-69.
7. Chugunova O.L. Defeat of bodies of uric system in the perinatal and neonatal period (new technologies in diagnostics, an efficiency assessment in treatment and the forecast): Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. – Moskva, 2001; 57.
8. Zverev D.V., Jemirova H.M., Abaseeva T.Ju. Acute renal failure. In: M.S. Ignatova. *Pediatric Nephrology.* Moskva, 2011; 542-557.
9. Kulikova N.Ju., Mozhaeva A.N., Chasha T.V. i dr. The diagnostic value of the determination fermenturii newborns with ischemic nephropathy. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2010; 4: 25-29.
10. Dlin V.V. The clinical significance of fermenturii kidney disease in children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 1985; 19.
11. Awad H., el-Safty I, el-Barbary M., Imam S. Evaluation of renal and tubular functional and structural integrity in neonates. *Am. J. Med. Sci.* 2002; 324(5): 261-266.
12. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Brahm Goldstein, Brett Giroir, Adrienne Randolph and the members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. *Voprosy anesteziologii i reanimatologii.* 2005; 5: 30-37.
13. Delektorskaja L.N., Okunev D.Ju. Unification of definition of enzymes in urine. In: Unification of clinical laboratory methods of research. Pod red. V.V. Menshhikova. Moskva, 1988; 15-23.

