

СОДЕРЖАНИЕ γ -ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ВСЛЕДСТВИЕ АСФИКСИИ

УДК 616.61-001.8-053.31-074
Поступила 11.04.2014 г.



А.Н. Лобода, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом медицинской генетики Медицинского института;
В.Э. Маркевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом медицинской генетики
Медицинского института

Сумский государственный университет, Украина, г. Сумы, 40007, ул. Римского-Корсакова, 2

Цель исследования — оценить диагностическое значение содержания γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови и моче новорожденных с нарушением функции почек вследствие асфиксии.

Материалы и методы. Обследовано 200 доношенных новорожденных с признаками поражения почек: 100 детей, которые перенесли тяжелую асфиксию, и 100 детей с умеренной асфиксией. Группу сравнения составили 20 детей, не имевших асфиксии при рождении. Исследовали периферическую венозную кровь и мочу новорожденных. Материал забирали на 1–2, 7–8 и 25–30-е сутки жизни. Активность ГГТП определяли унифицированным методом по «конечной точке» с учетом скорости образования 5-амино-2-нитробензоата при длине волны 405 нм и температуре 37°C на полуавтоматическом фотометре с использованием реактивов фирмы «Ольвекс» (Россия).

Результаты. Поражение почек у новорожденных с асфиксией сопровождается существенным повышением уровня ГГТП в сыворотке крови и моче в первые 24–48 ч после рождения. Концентрация энзима в биологических жидкостях в этот временной промежуток была максимальной. В течение раннего неонатального периода отмечалось снижение содержания ГГТП как в сыворотке, так и в моче у детей с поражением почек вследствие асфиксии. К концу неонатального периода содержание фермента и в сыворотке, и в моче у этих новорожденных оставалось высоким.

У новорожденных с поражением почек вследствие умеренной асфиксии в течение первой недели жизни отмечалось снижение коэффициентов соотношения ГГТП сыворотки и ГГТП мочи (менее 2,5) относительно группы сравнения с последующим подъемом на 25–30-е сутки жизни. В то же время для новорожденных с поражением почек вследствие тяжелой асфиксии характерны высокие коэффициенты (более 4,0) в течение всего неонатального периода. В обследованных группах детей в течение раннего неонатального периода отмечается наличие статистически значимой средней силы положительной корреляции между содержанием ГГТП в сыворотке крови и моче.

Заключение. Сывороточная активность ГГТП характеризует выраженность синдрома цитолиза эпителия проксимальных почечных канальцев у новорожденных с поражением почек на фоне асфиксии. Неинвазивное определение уровня ГГТП в моче в раннем неонатальном периоде предпочтительно для скрининга поражения почек у новорожденных с асфиксией.

Ключевые слова: γ -глутамилтранспептидаза; поражение почек при асфиксии новорожденных.

English

The Gamma-Glutamyl Transpeptidase Contents in Serum and Urine in Newborn as an Indicator of Disturbance Kidney Function Due to Asphyxia

A.N. Loboda, PhD, Associate Professor, the Department of Pediatrics with Medical Genetics, Medical Institute;
V.E. Markevich, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Pediatrics with Medical Genetics, Medical Institute

Sumy State University, Rymkogo-Korsakova St., 2, Sumy, Ukraine, 40007

The aim of the investigation was to evaluate the diagnostic value of the study serum and urinary contents of γ -glutamyl transpeptidase (GGTP) in newborns with impaired renal function due to asphyxia.

Для контактов: Лобода Андрей Николаевич, e-mail: fafik1313@rambler.ru

Materials and Methods. Investigation included 200 full-term newborns with disturbance kidney function: 100 infants who had severe asphyxia, and 100 — with moderate asphyxia. Comparison group consisted of 20 healthy children without asphyxia. The peripheral venous blood and urine of newborns were picked up by 1–2, 7–8 and 25–30 days of life. GGTP activity was determined by a standardized method of “endpoint” after rate of formation of 5-amino-2-nitrobenzoate at 405 nm and 37°C on the semi-automatic photometer using reagents of Olvex Company (Russia).

Results. Disturbance kidney function in neonates with asphyxia causes a significant increase the level of GGTP in serum and urine in the first 24–48 hours after birth. Enzyme concentration in biological fluids during this period in the groups of surveyed children was the highest. In the dynamics of the early neonatal period marked reduction of GGTP in serum and urine in children with kidney dysfunction due to asphyxia. By the end of the neonatal period the enzyme content in serum and urine in neonates with asphyxia and disturbance kidney function remained high. In infants with renal impairment due to moderate asphyxia during the first weeks of life ratio of serum/urine GGTP content decreased less than 2.5 relative to the comparison group, followed its raised to 25–30 days of life. At the same time, infants with severe renal impairment due to asphyxia were characterized by high rates ratio (greater than 4.0) during the whole neonatal period. In the examined groups of children during the early neonatal period indicated a statistically significant positive moderate correlation between the serum and urinary GGTP content.

Conclusion. Serum GGTP activity is characterized severity of cytolysis syndrome of proximal renal tubular epithelium in neonates with disturbance kidney function due to asphyxia. Noninvasive determination of GGTP levels in the urine in the early neonatal period, preferably for the screening of renal problems in neonates with asphyxia.

Key words: γ -glutamyl transpeptidase; disturbance kidney function due to asphyxia in newborns.

Оценка уровня органоспецифических ферментов в биологических жидкостях позволяет определить локализацию и интенсивность поражения почек [1]. Это имеет особое значение при асфиксии у новорожденных, поскольку может влиять на тактику ведения пациентов.

Одним из энзимов, специфичных для почечной ткани, является γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП, γ -глутамилтрансфераза). Это фермент, катализирующий перемещение γ -глутаминовой группы от пептида либо содержащего данную группу соединения к акцепторному пептиду или аминокислоте [2].

ГГТП выявляют в мембранах клеток, обладающих высокой секреторной или абсорбционной способностью. Наиболее высокая активность характерна для эпителия проксимальных почечных канальцев. Несмотря на это, из-за высокой молекулярной массы в моче здоровых людей фермент практически не определяется. Повышение его концентрации в моче отмечается у пациентов с острыми инфекционными заболеваниями мочевой системы и состояниями, которые сопровождаются значительной деструкцией почечной ткани [2, 3].

Период полужизни ГГТП в сыворотке крови здоровых людей составляет 7–10 сут, при нарушении клиренса фермента он увеличивается до 28 сут. Благодаря этому, а также высокой органоспецифичности относительно почечной ткани, ГГТП может использоваться для диагностики поражения почек [4], в том числе у новорожденных.

Кроме того, данный энзим может выступать в качестве маркера оксидативного стресса. Высокий уровень ГГТП вызывает снижение обеспеченности глутатионом, что усиливает продукцию свободных радикалов и провоцирует оксидативный стресс [5]. Последний является одним из ключевых элементов асфиксии при рождении [6]. В то же время вопрос о диагностической роли ГГТП при нарушении функции почек у новорожденных с асфиксией остается неизученным.

Цель исследования — оценить диагностическое значение содержания γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке крови и моче новорожденных с нарушением функции почек вследствие асфиксии.

Материалы и методы. Обследовано 200 доношенных новорожденных с признаками поражения почек. Младенцев распределили на две группы: 1-я (n=100) — дети, которые перенесли тяжелую асфиксию, 2-я (n=100) — дети с умеренной асфиксией. Группу сравнения составили 20 детей, не имевших асфиксии при рождении, которые находились на стационарном обследовании и лечении по другим причинам.

Исследование было выборочным. Из него были исключены новорожденные с наличием других заболеваний, помимо асфиксии, которые могли обусловить тяжесть состояния ребенка: полицитемия, гемолитическая и геморрагическая болезни, острая хирургическая патология, требовавшая коррекции в неонатальном периоде, гнойный менингит, пневмония новорожденных, инфекция мочевыводящих путей, врожденные пороки развития (сердца, желудочно-кишечного тракта, почек), аритмии в неонатальном периоде, множественные врожденные пороки развития, хромосомные аномалии. Кроме того, из исследования были исключены младенцы, которые имели конъюгационную желтуху, патологию печени, а также новорожденные от родителей, употреблявших алкоголь, поскольку уровень фермента в сыворотке в этом случае мог быть обусловлен внепочечными причинами [2]. Обследованные группы не содержали детей с гипоксическим поражением миокарда для исключения влияния на показатель ГГТП сердечных причин [1, 2].

Исследование было одобрено комиссией по биоэтике медицинского института Сумского государственного университета и соответствует принципам, изложенным в Хельсинкской декларации (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)). От родителей пациентов получено информированное согласие.

Нарушение функции почек диагностировали в случае повышения уровня креатинина крови более 89 мкмоль/л, мочевины крови — более 8 ммоль/л, снижения диуреза менее 1 мл/кг/ч [7]. Диагноз умеренной и тяжелой асфиксии устанавливали в соответствии с Протоколом по первичной реанимации и послереа-

нимационной помощи новорожденным (приказ МОЗ Украины от 08.06.2007 №312).

Диагностическими критериями тяжелой асфиксии при рождении являлись: оценка по шкале Апгар менее 4 баллов в течение первых 5 мин жизни; наличие клинических симптомов поражения ЦНС тяжелой степени, которые возникли в первые 72 часа жизни; признаки нарушения функции еще одного жизненно важного органа или системы (дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, желудочно-кишечного тракта и т.д.) в течение первых 3 дней жизни; метаболический или смешанный ацидоз ($pH < 7,0$ и/или дефицит оснований (BE) больше 12 ммоль/л) в крови из артерии пуповины.

Диагностическими критериями умеренной асфиксии при рождении служили: оценка состояния новорожденного по шкале Апгар в течение первых 5 минут менее 7 баллов; наличие клинических симптомов умеренного поражения ЦНС, которые возникли в первые 72 часа жизни; признаки транзиторного нарушения функции одного жизненно важного органа или системы (дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, желудочно-кишечного тракта и т.д.) в течение первых 3 дней жизни; метаболический или смешанный ацидоз ($pH < 7,15$ и/или дефицит оснований (BE) больше 12 ммоль/л) в крови из артерии пуповины. При отсутствии технических возможностей оценить кислотно-щелочной баланс крови новорожденного диагноз асфиксии при рождении основывался на первых трех признаках.

Материалом для исследования была периферическая венозная кровь новорожденных с признаками поражения почек вследствие асфиксии. Кровь брали путем венепункции утром натощак для исключения влияния суточных колебаний и употребления пищи на уровень ферментов. Кровь забирали на 1–2-е сутки жизни, в конце раннего неонатального периода (7–8-е сутки жизни) и в конце первого месяца жизни (25–30-е сутки). Для исследования использовали периферическую венозную кровь из остатков после лабораторного об-

следования, необходимого для оценки состояния здоровья детей, которые перенесли асфиксию.

Для определения активности ферментов в моче проводили ее забор в стерильный мочеприемник после туалета наружных половых органов. Для исключения влияния на экскрецию ферментов мочи суточных ритмов исследовали утреннюю порцию мочи, которую собирали между 8 и 10 ч утра.

Активность ГГТП определяли унифицированным методом по «конечной точке» с учетом скорости образования 5-амино-2-нитробензоата при длине волны 405 нм и температуре 37°C на полуавтоматическом фотометре с использованием реактивов фирмы «Ольвекс» (Россия).

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью программ Excel и Statistica 6.0. Использовали методы вариационной статистики, пригодные для медико-биологических исследований [8]. Определяли среднеарифметическое (M), погрешность среднеарифметического (m), доверительный интервал (ДИ). Для повышения диагностической ценности определения уровня ферментов в биологических жидкостях произведен расчет коэффициентов соотношения содержания ГГТП в сыворотке крови и моче у новорожденных. Для оценки наличия связи между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Поскольку данные не соответствовали нормальному закону распределения, показатель достоверности (p) определяли с помощью критерия Вилкоксона.

Результаты. У обследованных детей группы сравнения показатель ГГТП в сыворотке крови в течение всего первого месяца жизни находился в пределах референтных значений — 0–23 нмоль/(с·л). При этом у 25, 15 и 30% здоровых новорожденных он был нулевым в 1–2, 7–8 и 25–30-е сутки жизни соответственно.

У детей с поражением почек асфиксия вызывает существенное повышение уровня ГГТП в сыворотке крови в первые 24–48 ч после рождения. Концентрация энзима в этот временной промежуток в группах обследованных детей была максимальной за период наблюдения и превышала более чем в 7 раз показатель здоровых детей у новорожденных с поражением почек при умеренной асфиксии и более чем в 17 раз — при тяжелой асфиксии и поражении почек (табл. 1).

В течение раннего неонатального периода отмечалось снижение сывороточного содержания ГГТП в обеих группах детей на 20%, при этом сохранялась статистическая разница в концентрации фермента в сыворотке между группами.

К концу неонатального периода происходило дальнейшее статистически значимое снижение уровня ГГТП в сыворотке, однако его содержание по сравнению со здоровыми младенцами оставалось высоким. При этом у детей с поражением почек вследствие тяже-

Таблица 1

Содержание ГГТП в сыворотке крови доношенных новорожденных ($M \pm m$) и доверительный интервал (ДИ), нмоль/(с·л)

Новорожденные	Период жизни		
	1–2-е сутки	7–8-е сутки	25–30-е сутки
Группа сравнения (n=20)	$16,44 \pm 2,96$ 10,24–22,64	$15,16 \pm 2,04$ 10,88–19,43	$13,06 \pm 2,74$ 7,31–18,81
С поражением почек вследствие умеренной асфиксии (n=100)	$129,14 \pm 5,27$ 118,56–139,73 p	$100,17 \pm 6,63$ 86,85–113,49 p, p ₂	$67,04 \pm 5,93$ 55,13–78,95 p, p ₂ , p ₃
С поражением почек вследствие тяжелой асфиксии (n=100)	$282,11 \pm 12,09$ 257,82–306,39 p, p ₁	$226,09 \pm 8,57$ 208,88–243,31 p, p ₁ , p ₂	$163,45 \pm 5,73$ 151,93–174,98 p, p ₁ , p ₂ , p ₃

Примечания: p — статистическая значимость разности показателей относительно группы сравнения; p₁ — относительно новорожденных с умеренной асфиксией; p₂ — относительно 1–2-х суток жизни; p₃ — относительно 7–8-х суток жизни. В числителе приведены значения $M \pm m$, в знаменателе — ДИ.

лой асфиксии концентрация ГГТП в 2,5 раза превышала показатель при умеренной асфиксии.

Среди новорожденных группы сравнения содержание ГГТП в моче определялось только у 75% на 1–2-е сутки жизни, у 80% — на 7–8-е сутки жизни и у 85% — к концу неонатального периода. Средний уровень фермента в моче здоровых детей оставался стабильным в течение 1-го месяца жизни.

Максимальная энзимурия у новорожденных с поражением почек вследствие асфиксии отмечалась на 1–2-е сутки жизни в обеих группах (табл. 2). Наиболее высокий показатель был у младенцев, перенесших тяжелую асфиксию. В дальнейшем происходило статистически значимое снижение концентрации фермента в моче у всех детей, при этом сохранялась разница между группами новорожденных с поражением почек вследствие умеренной и тяжелой асфиксии. Следует отметить, что к концу неонатального периода уровень ГГТП в моче обеих обследованных групп младенцев оставался высоким, превышая показатель группы сравнения в 4 и 6 раз при умеренной и тяжелой асфиксии соответственно.

У новорожденных с поражением почек вследствие умеренной асфиксии в течение первой недели жизни отмечается снижение коэффициентов соотношения уровней ГГТП в сыворотке крови и моче относительно группы сравнения с последующим подъемом на 25–30-е сутки жизни (табл. 3). В то же время для новорожденных с поражением почек вследствие тяжелой асфиксии характерны высокие коэффициенты в течение всего неонатального периода.

В обследованных группах детей, как и у здоровых новорожденных, в течение раннего неонатального периода отмечается наличие статистически значимой средней силы положительной корреляции между содержанием ГГТП в сыворотке крови и моче (табл. 4). Достоверная взаимосвязь между этими показателями исчезает у всех младенцев к концу первого месяца жизни.

Обсуждение. Выявление у здоровых новорожденных детей ГГТП в сыворотке крови, вероятнее всего, связано с внепочечными источниками его поступления [1, 2, 9]. Наличие данного фермента в моче здоровых детей объясняется его локализацией в щеточной кайме эпителия канальцев. Вследствие этого в процессе обновления цитоплазматических мембран возможно попадание фермента в мочу [10].

Т а б л и ц а 2

Содержание ГГТП в моче доношенных новорожденных (M±m) и доверительный интервал (ДИ), нмоль/(с·л)

Новорожденные	Период жизни		
	1–2-е сутки	7–8-е сутки	25–30-е сутки
Группа сравнения (n=20)	5,87±1,10 3,56–8,17	4,21±0,77 2,60–5,82	4,13±0,70 2,66–5,60
С поражением почек вследствие умеренной асфиксии (n=100)	52,94±2,95 47,03–58,86 p	40,80±2,47 35,84–45,77 p, p ₂	16,06±0,52 5,57–7,64 p, p ₂ , p ₃
С поражением почек вследствие тяжелой асфиксии (n=100)	65,38±4,47 56,39–74,36 p, p ₁	55,37±4,89 45,55–65,19 p, p ₁	25,28±2,69 19,88–30,68 p, p ₁ , p ₂ , p ₃

П р и м е ч а н и я: p — статистическая значимость разности показателей относительно группы сравнения; p₁ — относительно новорожденных с умеренной асфиксией; p₂ — относительно 1–2-х суток жизни; p₃ — относительно 7–8-х суток жизни. В числителе приведены значения M±m, в знаменателе — ДИ.

Т а б л и ц а 3

Коэффициенты соотношения содержания ГГТП в сыворотке крови и моче у новорожденных

Новорожденные	Период жизни		
	1–2-е сутки	7–8-е сутки	25–30-е сутки
Группа сравнения (n=20)	2,80	3,60	3,16
С поражением почек вследствие умеренной асфиксии (n=100)	2,44	2,46	4,17
С поражением почек вследствие тяжелой асфиксии (n=100)	4,31	4,08	6,47

Т а б л и ц а 4

Коэффициент корреляции Спирмена содержания ГГТП в сыворотке крови и моче в течение неонатального периода

Период жизни	Новорожденные с поражением почек вследствие тяжелой асфиксии	Новорожденные с поражением почек вследствие умеренной асфиксии	Группа сравнения
1–2-е сутки жизни	0,610 p=0,000	0,423 p=0,002	0,660 p=0,002
7–8-е сутки жизни	0,499 p=0,0002	0,544 p=0,013	0,526 p=0,017
25–30-е сутки жизни	0,187	0,149	0,247

Повышение уровня ГГТП в сыворотке крови является характерной особенностью острого повреждения почек и оксидативного стресса [6, 11]. В ходе исследования нами установлено, что возрастание сывороточной активности ГГТП отмечается достаточно рано у новорожденных с поражением почек на фоне асфиксии. Уже в первые 24–48 ч после рождения для всех новорожденных с асфиксией и поражением почек характерен высокий сывороточный уровень ГГТП, максимальных значений он достигает при тяжелой асфиксии.

Значительная ферментемия связана с высокой ско-

ростью освобождения энзимов из клеток проксимальных почечных канальцев вследствие повреждения клеточной мембраны на фоне ишемии — реперфузии [12]. Учитывая цитозольную локализацию фермента [2, 10], следует понимать, что только значительная деструкция мембраны или гибель клетки будут вызывать повышение его концентрации в сыворотке крови.

Определение активности указанного энзима в сыворотке может не только свидетельствовать о наличии оксидативного стресса, но и характеризовать степень выраженности синдрома цитолиза нефротелия [10]. Результаты данного исследования позволяют утверждать, что синдром цитолиза наиболее выражен у младенцев с поражением почек на фоне тяжелой асфиксии. В динамике неонатального периода отмечается уменьшение его проявлений, однако до нормальных значений уровень ГГТП в сыворотке не снижается даже к концу 1-го месяца жизни.

Таким образом, авторами доказано, что высокий уровень ГГТП в сыворотке является ранним индикатором повреждения эпителия проксимальных почечных канальцев у новорожденных с поражением почек на фоне асфиксии.

Энзимурия также является маркером почечной дисфункции [13]. Поскольку около 2/3 ГГТП локализовано в щеточной кайме проксимальных извитых канальцев нефрона, поражение именно этих отделов сопровождается появлением ферментурии [2, 14]. Приблизительно 1/3 фермента имеет внутриклеточную локализацию в комплексе Гольджи и лизосомах [2, 10], поэтому, на наш взгляд, высокая активность ГГТП в моче может быть проявлением выраженного повреждения эпителиальных клеток почечных канальцев вследствие асфиксии при рождении.

Высокая энзимурия в раннем неонатальном периоде у новорожденных с поражением почек на фоне асфиксии, вероятнее всего, обусловлена ишемией почечной ткани, дисфункцией клеточных мембран и попаданием в мочу ферментов не только щеточной каймы, но и внутриклеточных. К концу неонатального периода содержание ГГТП в моче у новорожденных с асфиксией и поражением почек снижается, и это, по всей видимости, преимущественно связано с сохранением нестабильности щеточной каймы.

ГГТП мочи, кроме того, является ранним маркером повреждения — его уровень повышается уже на 1–2-е сутки. Но в отличие от сывороточного его определение в моче имеет существенное преимущество — неинвазивность, что особенно актуально у новорожденных в критическом состоянии [15, 16]. Поэтому оценка активности ГГТП в моче может использоваться в отделениях интенсивной терапии новорожденных для лабораторного подтверждения поражения почек новорожденных с асфиксией.

Сочетание высокой ферментемии и ферментурии у большинства младенцев с поражением почек вследствие асфиксии связано со значительной дисфункцией как апикальной, так и базальной мембран эпителиоцитов почечных канальцев, что вызывает поступление энзима не только в мочу, но и в сыворотку.

Расчет коэффициентов соотношения ГГТП сыворотки/ГГТП мочи позволяет повысить диагностическую ценность обследования новорожденных (см. табл. 3). Значение коэффициента менее 2,5 в раннем неонатальном периоде, характерное для новорожденных с поражением почек вследствие умеренной асфиксии, по всей вероятности, отражает относительное преобладание энзимурии на фоне структурно-функциональных и метаболических нарушений щеточной каймы эпителия проксимального отдела нефрона. В то же время значение коэффициента более 4,0, характерное для новорожденных с поражением почек на фоне тяжелой асфиксии, является следствием относительно высокой ферментемии из-за нестабильности базальной мембраны канальцевого эпителия.

Наличие достоверной положительной связи между показателями активности ГГТП в сыворотке крови и моче у новорожденных с поражением почек на фоне асфиксии в раннем неонатальном периоде (см. табл. 4) свидетельствует о том, что ГГТП мочи может с большой достоверностью отражать сывороточный уровень фермента у ребенка. При этом уровень ГГТП в моче возрастает раньше появления протеинурии и повышения содержания сывороточного креатинина [17, 18]. Поэтому неинвазивному определению уровня ГГТП в моче следует отдавать предпочтение при диагностике поражения почек у новорожденных с асфиксией. Метод может использоваться как скрининговый, поскольку исследование является простым, недорогим, воспроизводимым.

Заключение. Неинвазивное определение уровня ГГТП в моче в раннем неонатальном периоде — предпочтительный метод для скрининга поражения почек у новорожденных с асфиксией. Повышение сывороточной активности ГГТП служит маркером, позволяющим оценить выраженность синдрома цитолиза эпителия проксимальных почечных канальцев у новорожденных с поражением почек на фоне асфиксии.

Финансирование исследования. Работа проведена на личные средства авторов.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer — a narrative review. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(2): 147–157, <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2010.031>.
2. Whitfield J.B. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38(4): 263–355.
3. Ходырева Л.А. Клинико-лабораторные аспекты диагностики, течения и прогноза мочевого инфекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М, 2007.
4. Loeb W.F. The measurement of renal injury. *Toxicol Pathol* 1998; 26(1): 26–28, <http://dx.doi.org/10.1177/019262339802600103>.
5. Lee D.H., Jacobs D.R. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2005; 178(2): 327–330, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027>.
6. Joy R., Pournami F., Bethou A., Bhat V.B., Bobby Z. Effect of therapeutic hypothermia on oxidative stress and outcome in

term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2013; 59(1): 17–22, <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fms036>.

7. Куликова Н.Ю. Клинико-функциональная характеристика ишемической нефропатии у доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии (механизмы формирования, прогнозирование, ранняя диагностика, профилактика, коррекция). Автореферат дис. ... докт. мед. наук. Иваново, 2011.

8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: МОРИОН; 2001; 408 с.

9. Справочник по лабораторным методам исследования. Под ред. Даниловой Л.А. СПб: Питер; 2003; 736 с.

10. Никулина Г.Г., Король Л.В., Мигаль Л.А. Ферменты — маркеры патологии клеточных мембран при заболеваниях почек. Украинский журнал нефрологии и диализа 2004; 1: 30–33.

11. Lieberman M.W., Barrios R., Carter B.Z., Habib G.M., Lebovitz R.M., Rajagopalan S., Sepulveda A.R., Shi Z., Wan F. Gamma-glutamyl transpeptidase. What does the organization and expression of a multipromoter gene tell us about its functions? *Am J Pathol* 1995; 147: 1175–1185.

12. Chatterjee P.K., Cuzzocrea S., Brown P.A.J., Zacharowski K., Stewart K.N. Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, reduces oxidant stress-mediated renal dysfunction and injury in the rat. *Kidney Int* 2000; 58(2): 658–673, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00212.x>.

13. Herget-Rosenthal S., Poppen D., Hüsing J., Marggraf G., Pietruck F., Jakob H.G., Philipp T., Kribben A. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50: 552–558, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2003.027763>.

14. Guder W.G., Ross B.D. Enzyme distribution along the nephron. *Kidney Int* 1984; 26(2): 101–111, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1984.143>.

15. Li Y., Fu C., Zhou X., Xiao X., Zhu X., Jin M., Li X., Feng X. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(5): 851–860, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-2072-x>.

16. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29(4): 357–365, <http://dx.doi.org/10.1159/000309421>.

17. Westhuyzen J., Endre Z.H., Reece G., Reith D.M., Saltissi D., Morgan T.J. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 543–551, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/18.3.543>.

18. Simon J., Amde M., Poggio E.D. Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: benefits and pitfalls. *Clev Clin J Med* 2011; 78(3): 189–195, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.78a.10057>.

References

1. Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer — a narrative review. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(2): 147–157, <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2010.031>.

2. Whitfield J.B. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38(4): 263–355.

3. Khodyreva L.A. *Kliniko-laboratornye aspekty diagnostiki, techeniya i prognoza mochevoy infektsii*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Clinical and laboratory aspects of diagnosis, course and prognosis of urinary infection. Dissertation for the degree of Doctor of medical science]. Moscow, 2007.

4. Loeb W.F. The measurement of renal injury. *Toxicol Pathol* 1998; 26(1): 26–28, <http://dx.doi.org/10.1177/019262339802600103>.

5. Lee D.H., Jacobs D.R. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2005; 178(2): 327–330, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027>.

6. Joy R., Pournami F., Bethou A., Bhat V.B., Bobby Z. Effect of therapeutic hypothermia on oxidative stress and outcome in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2013; 59(1): 17–22, <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fms036>.

7. Kulikova N.Yu. *Kliniko-funktsional'naya kharakteristika ishemicheskoy nefropatii u donoshennykh novorozhdennykh, nakhodyashchikhsya v kriticheskom sostoyanii (mekhanizmy formirovaniya, prognozirovaniye, rannyya diagnostika, profilaktika, korrektsiya)*. Avtoreferat dis. ... dokt. med. nauk [Clinical and functional characteristics of ischemic nephropathy in full-term newborns being in critical condition (mechanisms of formation, prognostication, early diagnosis, prevention, correction). Dissertation for the degree of Doctor of medical science]. Ivanovo, 2011.

8. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in medicobiological investigations with application of Excel program]. Kiev: MORION; 2001; 408 p.

9. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya* [Handbook on laboratory methods of investigation]. Pod red. Danilovoy L.A. [Danilov L.A. (editor)]. Saint Petersburg: Piter; 2003; 736 p.

10. Nikulina G.G., Korol' L.V., Migal' L.A. Enzymes as markers of cellular membrane pathology in kidney diseases. *Ukrainskiy zhurnal nefrologii i dializa* 2004; 1: 30–33.

11. Lieberman M.W., Barrios R., Carter B.Z., Habib G.M., Lebovitz R.M., Rajagopalan S., Sepulveda A.R., Shi Z., Wan F. Gamma-glutamyl transpeptidase. What does the organization and expression of a multipromoter gene tell us about its functions? *Am J Pathol* 1995; 147: 1175–1185.

12. Chatterjee P.K., Cuzzocrea S., Brown P.A.J., Zacharowski K., Stewart K.N. Tempol, a membrane-permeable radical scavenger, reduces oxidant stress-mediated renal dysfunction and injury in the rat. *Kidney Int* 2000; 58(2): 658–673, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00212.x>.

13. Herget-Rosenthal S., Poppen D., Hüsing J., Marggraf G., Pietruck F., Jakob H.G., Philipp T., Kribben A. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50: 552–558, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2003.027763>.

14. Guder W.G., Ross B.D. Enzyme distribution along the nephron. *Kidney Int* 1984; 26(2): 101–111, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1984.143>.

15. Li Y., Fu C., Zhou X., Xiao X., Zhu X., Jin M., Li X., Feng X. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(5): 851–860, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-2072-x>.

16. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29(4): 357–365, <http://dx.doi.org/10.1159/000309421>.

17. Westhuyzen J., Endre Z.H., Reece G., Reith D.M., Saltissi D., Morgan T.J. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 543–551, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/18.3.543>.

18. Simon J., Amde M., Poggio E.D. Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: benefits and pitfalls. *Clev Clin J Med* 2011; 78(3): 189–195, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.78a.10057>.