

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616-053.32-085:616.61

УВАРОВА
Екатерина Владимировна

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ НЕФРОПАТИЯ
У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2013

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:

Сукало Александр Васильевич,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси,
заслуженный деятель науки Республики
Беларусь, заместитель Председателя
Президиума НАН Беларуси, заведующий
1-й кафедрой детских болезней УО
«Белорусский государственный
медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Шишко Георгий Александрович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неонатологии и
медицинской генетики ГУО «Белорусская
медицинская академия последипломного
образования»

Лысенко Ирина Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии УО
«Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский
университет»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 6 марта 2013 года в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Телефон ученого секретаря: 8 (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» января 2013 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



О. Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи современной неонатологии, достигнутые в снижении заболеваемости и смертности детей неонатального возраста [Вильчук К. У., Гнедько Т. В., 2009], проблемы профилактики и лечения инфекционно-воспалительной патологии у новорожденных сохраняют медицинскую и социальную значимость [Шишко Г. А., 2009]. В клинической практике широко используются антибактериальные, противогрибковые препараты, что является одной из причин повреждения почек у детей с низкой массой тела при рождении [Ghuysen M. S., 2005]. В связи с ростом резистентности возбудителей, развитием госпитальных инфекций у новорожденных в отделениях интенсивной терапии и выхаживания недоношенных встает проблема оптимизации выбора антибактериальной терапии для лечения инфекционной патологии.

В генезе поражения почек, помимо существенной нефротоксичности многих антибиотиков и преобладающей почечной экскреции большинства препаратов, играет роль функциональная и анатомическая незрелость почек у недоношенных новорожденных [Чугунова О. Л., 2007; Папаян А. В., Савенкова Н. Д., 2008]. Лекарственное поражение почек на фоне гипоксии, шока, сепсиса, геморрагических расстройств, ацидоза, дегидратации, сердечной недостаточности, врожденных аномалий почек может приводить к развитию острой почечной недостаточности, формированию хронической почечной недостаточности [Маковецкая Г. А., 2000; Askenazi D. J. и соавт., 2009].

Для характеристики функционального состояния клубочкового и канальцевого отделов нефрона используют следующие лабораторные показатели: относительная плотность мочи, осмолярность, концентрация креатинина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровни микроглобулинов, электролитов в сыворотке крови и моче [Сукало А. В., Ткаченко А. К., 2002]. Неинвазивным высокоинформативным методом оценки функционального состояния почек у новорожденных детей является доплерография почечной артерии [Ватолин К. В., 2001]. Описаны особенности почечного кровотока у недоношенных новорожденных при неотложных состояниях, нефропатиях, острой почечной недостаточности [Шарипова Л. В., 1998; Байбарина Е. Н., 2000; Ольхова Е. Б., 2006; Кузовлева Г. И., 2009; Luciano R. и соавт., 1998]. Однако критерии диагностики нарушений функции почек при лекарственной терапии не разработаны. Весьма важным представляется выявление маркеров поражения почек на раннем этапе. Применение доплерографии почечной артерии и биохимический скрининг почечной функции позволят выявить

гипоперфузию почек, напряжение азотовыделительной и реабсорбционной функций почек до появления клинических признаков лекарственного поражения почечной паренхимы, оптимизировать подходы к назначению терапии.

Таким образом, диагностика лекарственной нефропатии у недоношенных новорожденных и поиск путей профилактики выявленных нарушений являются актуальными и перспективными направлениями развития современной педиатрии, практического здравоохранения и научных исследований.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Тема диссертации включена в утвержденные научные планы работы Белорусского государственного медицинского университета Советом педиатрического факультета 26 февраля 2004 г., протокол № 58.

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, п. 4 «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий».

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить дополнительные критерии диагностики нарушений функции почек у недоношенных новорожденных, получавших нефротоксичные препараты, предложить возможные пути профилактики выявленных нарушений на основании исследования почечного кровотока, биохимических показателей крови и мочи.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние почек у недоношенных новорожденных при использовании в лечении препаратов с потенциальным нефротоксичным действием (антибиотики из группы аминогликозидов, цефалоспоринов, пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором β -лактамаз, флуконазола, диуретиков).

2. Определить нормативные доплерографические показатели почечной гемодинамики у условно здоровых недоношенных новорожденных.

3. Исследовать ультразвуковую анатомию почек и почечный кровоток у недоношенных новорожденных в период назначения указанных препаратов.

4. Разработать критерии оценки доплерографических показателей для диагностики нарушений функции почек у недоношенных новорожденных.

5. Разработать практические рекомендации по оптимизации наблюдения и обследования недоношенных новорожденных, получавших в родовспомогательных учреждениях антибактериальную и противогрибковую терапию.

Объект исследования: 96 недоношенных новорожденных с низкой массой тела в период с 7-х по 30-е сутки жизни, которые находились на лечении в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя"» (ГУ РНПЦ «Мать и дитя»).

Предмет исследования: данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных (биохимический анализ крови и мочи) и инструментальных (доплерография почечного кровотока) исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Лекарственные препараты (антибактериальные, противогрибковые) приводят к напряжению азотовыделительной функции почек, повреждению канальцевого эпителия, достоверно ухудшают почечный кровоток у недоношенных новорожденных в неонатальный период.

2. Наиболее неблагоприятное влияние на функцию почек оказывает терапия аминогликозидами в составе комбинированной антибактериальной терапии, комбинация антибиотиков с флуконазолом.

3. Увеличение количества получаемых антибактериальных препаратов, а также удлинение сроков проводимой антибактериальной терапии приводят к нарушению функции почек, обеднению почечного кровотока.

4. Допплерография является информативным методом, позволяющим дополнить обследование и улучшить диагностику лекарственной нефропатии у недоношенных новорожденных.

5. Разработанный алгоритм обследования недоношенных новорожденных с риском развития лекарственной нефропатии позволяет осуществлять своевременную диагностику поражения почек, выбор лечебной тактики и оптимизировать наблюдение за детьми данной группы.

Личный вклад соискателя

Автором совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, определены пути их достижения и объем исследования. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования, клинические наблюдения за пациентами, изучение первичной медицинской документации, сформированы группы наблюдаемых детей, организовано их обследование.

Соискатель принимала непосредственное участие в заборе материала для исследований и проведении биохимических анализов крови и мочи.

Определение уровней мочевины, креатинина, β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче проводилось на базе ЦНИЛ Белорусского государственного медицинского университета в группе иммунохимических и радиоизотопных методов исследования совместно с научным сотрудником Картун Л. В., младшим научным сотрудником Ходосовской Е. В. Общий анализ крови, общий анализ мочи, определение кислотно-основного состояния, биохимический анализ крови (уровень общего белка, билирубина, глюкозы, ферментов, электролитов) проводились в лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (зав. лабораторией – канд. мед. наук Сергейчик Н. Л.) с личным участием соискателя.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с доплерографией почечных сосудов проведено на базе отделения лучевой диагностики ГУ РНПЦ «Мать и дитя» врачами Шалькевич О. В., Дубровской И. И. с личным участием соискателя.

Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов с их анализом и интерпретацией, подготовка публикаций к печати, выступления с научными докладами.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично, изложены в научных публикациях. Анализ влияния лекарственных препаратов на функции почек недоношенных новорожденных представлен в статьях [1, 2, 4, 7], материалах конференции [6] – вклад диссертанта 90%. Оценка доплерографических показателей почечного кровотока недоношенных новорожденных для диагностики лекарственной нефропатии изложена в статьях [3, 4], материалах конференции [8] – вклад диссертанта 85%. Подходы к динамическому наблюдению за детьми, получавшими нефротоксичные препараты, отражены в статье [5] – вклад диссертанта 95%.

Основные научные результаты диссертации внедрены в клиническую практику учреждений здравоохранения Республики Беларусь – ГУ РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «Городской клинический родильный дом № 2» г. Минска, УЗ «Брестский областной родильный дом», а также используются в программе обучения студентов УО «Белорусский государственный медицинский университет», что подтверждено актами внедрения.

Диссертационная работа написана и оформлена с использованием компьютерных технологий лично соискателем.

Апробация результатов диссертации

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на XII Международной научно-практической конференции «Экология человека в постчернобыльский период» (Минск, 2004); Республиканской научно-практической конференции «Влияние современной медикаментозной

терапии на организм беременной, плода и новорожденного» (Минск, 2010); Международной педиатрической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора И. Н. Усова (Минск, 2011); юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2011); IX съезде педиатров Республики Беларусь (Минск, 2011); ежегодных научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2005, 2009, 2011).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям ВАК (из них 3 статьи, соответствующие п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь общим объемом 1,4 авторских листа), 3 статьи в сборниках научных статей и материалов конференций. Без соавторов опубликовано 3 статьи (1,2 авторских листа) в рецензируемых научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с описанием полученных результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 104 страницах компьютерного текста, содержит 13 рисунков (6 страниц) и 38 таблиц (16 страниц). Библиографический список включает 205 литературных источников (95 русскоязычных, 110 иностранных) и список публикаций соискателя (8); всего 16 страниц. Приложения включают 5 актов по внедрению результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В соответствии с целью и задачами работы было обследовано 96 недоношенных новорожденных, которые находились на лечении в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (директор – канд. мед. наук., доцент Вильчук К. У.) в период с 2005 по 2011 г.

Группу исследования составили 78 недоношенных новорожденных (мальчиков – 43, девочек – 35), которым проводилась терапия антибактериальными препаратами различных групп, а также были

назначены противогрибковые препараты (флуконазол, n=27), диуретики (n=17). В качестве контроля было обследовано 18 условно здоровых недоношенных новорожденных (мальчиков – 8, девочек – 10). Условиями для включения младенцев в контрольную группу были: отсутствие инфекционно-воспалительных заболеваний и терапии потенциально нефротоксичными препаратами, письменное информированное согласие родителей на проведение исследований.

Все обследуемые новорожденные обеих групп родились с низкой массой тела (1500–2499 г по классификации МКБ 10-го пересмотра) и находились под наблюдением в течение первых 30 суток жизни. Дети (n=10) наблюдались также на протяжении 3 месяцев после выписки из стационара.

Данные акушерского анамнеза матерей были получены из медицинской документации (медицинских карт стационарных пациентов, форма 012/у). Всем новорожденным проводилось клинико-лабораторное, инструментальное обследование.

Биохимические показатели в сыворотке крови и моче были определены в биохимической лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя», а также в лаборатории ЦНИЛ Белорусского государственного медицинского университета. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Шварца (в мл/мин). Экскреция β_2 -микроглобулина была выражена как отношение к уровню креатинина в моче (в мкг/г).

Комплексное УЗИ почек проводилось в отделении лучевой диагностики ГУ РНПЦ «Мать и дитя» на ультразвуковых аппаратах Medison 8800 и Voluson 730 (США). Обследование включало двухмерную эхографию, цветное доплеровское картирование потока крови, доплерографию почечной артерии. При помощи ультразвукового исследования определяли размеры почек, доплерографические показатели: максимальную скорость кровотока в систолу (V_{max}), конечную диастолическую скорость (V_{min}), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI) и систоло-диастолическое соотношение (SD).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета SPSS 11.0.1 (SPSS, Inc.). Результаты исследования представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75%]. Используются непараметрические методы статистической обработки данных: критерий Mann–Whitney (U) – для сравнения 2 выборок, критерий Kruskal–Wallis (H) – для 3 и более групп признаков, критерий Jonkheere–Terpstra (ст. J–T) – для сравнения упорядоченных групп, выделяемых по порядковым признакам. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Spearman, расчетом коэффициента корреляции (r_s)

и его уровня значимости для оценки степени взаимосвязи и ее достоверности между двумя параметрами.

Результаты собственных исследований

Показатели функции почек у недоношенных новорожденных в период проведения лекарственной терапии

Проведена сравнительная оценка функционального состояния почек у недоношенных новорожденных исследуемой ($n=78$) и контрольной ($n=18$) группы. В исследуемой группе 9 новорожденных получали комбинацию цефазолина и антибиотика из группы аминогликозидов (нетромицина или амикацина), общая длительность терапии составила от 11 до 17 дней, Ме 11. Комбинацию амоксиклава и антибиотика из группы аминогликозидов (нетромицина или амикацина) получали 12 младенцев, продолжительность терапии составила от 7 до 12 дней, Ме 10. Монотерапия антибактериальными препаратами группы цефалоспоринов была назначена 40 недоношенным новорожденным, продолжительность терапии составила от 10 до 12 дней, Ме 11. Аминогликозиды (нетромицин или амикацин), назначенные после курсов других антибиотиков, получали 17 детей, общая продолжительность антибактериальной терапии составила от 16 до 19 дней, Ме 17.

В результате проведенных исследований нами не выявлено достоверных различий в общем анализе мочи между новорожденными исследуемой группы и группы контроля, что свидетельствует об отсутствии существенного поражения почек и необходимости использования других показателей для ранней диагностики нарушения почечной функции у новорожденных, получающих антибактериальную терапию.

У детей, получавших антибиотикотерапию, отмечены существенные различия в уровне сывороточного креатинина, экскреции креатинина с мочой и СКФ по эндогенному креатинину по сравнению с группой контроля (U , $p<0,001$) во всех случаях. Выявлена достоверная положительная связь между количеством антибактериальных препаратов и уровнем креатинина в сыворотке крови (ст. $J-T=2,566$, $p=0,016$), мочевины в сыворотке крови (ст. $J-T=2,426$, $p=0,012$), креатинина в моче (ст. $J-T=3,479$, $p=0,001$) и отрицательная связь с СКФ (ст. $J-T= -2,865$, $p=0,004$). Анализируя показатели азотовыделительной функции у новорожденных группы исследования в зависимости от длительности антибактериальной терапии, мы обнаружили ее слабую достоверную корреляционную связь с уровнем сывороточной мочевины ($r_s=0,291$, $p=0,027$).

У пациентов, получивших комбинацию аминогликозида с амоксиклавом, при попарном сравнении (U) отмечены достоверно более высокие уровни креатинина в сыворотке крови ($p=0,001$), мочевины в сыворотке крови

($p=0,008$), а также достоверно более низкие значения СКФ ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля. Отмечены достоверно более высокие уровни креатинина в сыворотке крови ($p=0,029$), моче ($p=0,003$), достоверно более низкие показатели СКФ ($p=0,026$) у новорожденных, получавших аминогликозиды без комбинации с другими препаратами по сравнению с группой контроля.

Установлено, что экскреция β_2 -микроглобулина возрастала с увеличением количества антибактериальных препаратов в курсовом лечении недоношенных новорожденных (ст. J–T=2,076, $p=0,038$). Отмечена достоверная выраженная корреляционная связь между экскрецией β_2 -микроглобулина и общей длительностью антибактериальной терапии (в сутках) ($r_s=0,259$, $p=0,039$).

Проанализированы уровни β_2 -микроглобулина в моче у новорожденных группы контроля и группы исследования, в составе антибактериальной терапии которых отсутствовали аминогликозиды ($n=40$) и у детей, лечение которых включало применение аминогликозидов ($n=38$). Уровни β_2 -микроглобулина в моче были существенно выше у новорожденных, получавших в течение курса лечения аминогликозиды ($U=81,5$; $p=0,05$). При попарном сравнении (U) показателей экскреции β_2 -микроглобулина и β_2 -микроглобулина, отнесенного к креатинину мочи, обнаружено, что у недоношенных новорожденных группы контроля и группы исследования, получавших различные комбинации антибактериальных препаратов, при назначении цефазолина с аминогликозидом уровни β_2 -микроглобулина в моче были повышены по сравнению с группой контроля ($p=0,014$).

Недоношенным новорожденным из группы исследования ($n=27$) во время антибактериальной терапии назначались противогрибковые препараты (флуконазол). При анализе влияния флуконазола на функцию почек были получены достоверные различия всех показателей азотывыделительной функции в зависимости от наличия в терапии флуконазола (H , $p=0,042$ для уровня мочевины в сыворотке крови; $p<0,001$ для уровня креатинина в крови, моче, СКФ). 20 новорожденным назначался флуконазол совместно с терапией аминогликозидами, 7 детей получали флуконазол и антибиотики других групп. Установлено, что у детей группы контроля и детей, получивших флуконазол с аминогликозидами, уровни мочевины ($p=0,004$) и креатинина в сыворотке крови ($p=0,001$), СКФ ($p<0,001$) достоверно различались (U). Также были обнаружены достоверно более высокие уровни креатинина в сыворотке крови ($p=0,003$) и достоверно более низкие значения СКФ ($p=0,003$) у новорожденных, получавших флуконазол и другие антибиотики по сравнению с группой контроля (U), что может

свидетельствовать об ухудшении азотовыделительной функции почек при применении флуконазола в терапии недоношенных новорожденных.

Для оценки влияния фуросемида на состояние азотовыделительной и реабсорбционной функции почек мы сравнили (U) биохимические показатели функции почек в сыворотке крови и моче у младенцев, получавших антибиотики группы аминогликозидов с одновременным назначением фуросемида (n=4), и у детей группы исследования, получавших аминогликозиды без фуросемида (n=13). Согласно полученным данным назначение фуросемида не приводило к существенным различиям в показателях функции почек.

Ультразвуковое исследование почек у недоношенных новорожденных

При анализе эхографических особенностей почек у обследуемых недоношенных новорожденных установлено, что размеры почек соответствовали возрастным показателям, не отмечено существенной разницы между размерами правой и левой почки и связи с массой и длиной тела ребенка. Средние размеры правой почки составили, длина: от 42 до 46 мм, Me 43; ширина: от 19 до 23 мм, Me 21; толщина: от 19 до 22,5 мм, Me 19. Средние размеры левой почки составили, длина: от 42 до 46 мм, Me 43; ширина: от 19 до 22 мм, Me 20; толщина: от 18 до 20 мм, Me 19. Объем правой почки составил от 7,3 до 10,5 см³, Me 8,8; объем левой почки – от 7,1 до 10,6 см³, Me 8,2.

Основываясь на результатах проведенной доплерографии почечной артерии у условно здоровых недоношенных новорожденных, мы определили показатели почечного кровотока, которые мы рекомендуем в качестве нормативных для детей данной группы (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели артериального почечного кровотока у недоношенных новорожденных группы контроля (n=18), Me [25; 75%]

Почка	Vmax (см/с)	Vmin (см/с)	RI	PI	S/D
Общая почечная артерия					
Правая/ левая	40 [38; 49]/ 42 [37; 46]	13 [10; 15]/ 12 [10; 13]	0,70 [0,67; 0,72]/ 0,71 [0,68; 0,73]	1,34 [1,22; 1,42]/ 1,32 [1,28; 1,45]	3,30 [3,00; 3,70]/ 3,41 [3,16; 3,77]
Сегментарная почечная артерия					
Правая/ левая	28 [23; 36]/ 26 [23; 32]	10 [6; 11]/ 8 [7; 10]	0,69 [0,65; 0,72]/ 0,69 [0,68; 0,71]	1,29 [1,15; 1,39]/ 1,30 [1,21; 1,38]	3,20 [2,80; 3,54]/ 3,30 [3,00; 3,50]
Междолевая почечная артерия					
Правая/ левая	17 [14; 21]/ 17 [13; 19]	6 [4; 7]/ 6 [5; 7]	0,62 [0,60; 0,70]/ 0,64 [0,60; 0,70]	1,16 [1,00; 1,33]/ 1,14 [1,03; 1,20]	2,85 [2,50; 3,50]/ 2,88 [2,50; 3,50]
Дуговая почечная артерия					
Правая/ левая	9 [8; 11]/ 10 [9; 11]	3,5 [3; 5]/ 4,0 [3; 4]	0,64 [0,58; 0,66]/ 0,61 [0,60; 0,64]	1,00 [0,89; 1,20]/ 1,11 [0,96; 1,20]	2,80 [2,25; 3,00]/ 2,75 [2,50; 3,00]

Показатели почечного кровотока у детей, получавших антибиотикотерапию, существенно различались по сравнению с группой контроля (U). Отмечено достоверное снижение V_{min} ($p < 0,05$), достоверное повышение относительных показателей (RI, PI, S/D, $p < 0,05$) по общим, сегментарным артериям правой и левой почки. Для междолевых и дуговых артерий также зафиксированы различия по некоторым относительным показателям (увеличение RI, PI у новорожденных группы исследования по сравнению с младенцами контрольной группы, $p < 0,05$).

При попарном сравнении (U) показателей почечного кровотока у детей группы контроля и детей, получивших различные комбинации антибактериальных препаратов, у последних отмечены достоверно худшие показатели. Преимущественно выявлены изменения индексных показателей при назначении комбинаций антибиотиков (амоксиклав и аминогликозиды, цефазолин и аминогликозиды). Наиболее значительные изменения показателей по сравнению с группой контроля касались новорожденных, получавших комбинацию амоксиклава и аминогликозидов, причем прослеживались они для всех артерий правой и левой почки ($p < 0,05$ для V_{min} , RI, PI, S/D по основной, междолевой и дуговой артерии; $p < 0,001$ по сегментарной артерии). При назначении аминогликозидов отмечены изменения скоростных показателей ($p < 0,05$). В группе новорожденных, получавших цефалоспорины, обнаружены достоверные различия некоторых скоростных и резистивных показателей общих, сегментарных и междолевых артерий почек ($p < 0,05$).

Отмечены достоверные различия между относительными показателями кровотока на уровне сегментарных артерий правой почки у новорожденных, которые получали амоксиклав с аминогликозидами, и новорожденных, которые прошли курс монотерапии цефалоспоринами, а также у детей, получавших аминогликозиды (RI, PI, SD, $p = 0,001$; V_{min} , $p = 0,029$ и $p = 0,035$ соответственно для каждой группы сравнения).

Установлена достоверная связь показателей почечного кровотока с числом антибиотиков, а также длительностью антибактериальной терапии. Отмечена тенденция к уменьшению показателей V_{max} при увеличении количества антибактериальных препаратов. Выявлен тренд к снижению минимальной скорости кровотока (V_{min}) у детей при увеличении числа использованных антибиотиков (ст. J–T, $p = 0,001–0,05$). У большинства новорожденных диастолическая скорость кровотока была снижена, что свидетельствовало о низкой перфузии почек. С увеличением числа антибактериальных препаратов наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) повышение индексов RI, PI и S/D, измеренных для крупных и

мелких сосудов почек. Существенная разница ($p < 0,01$) отмечена для показателя RI всех сосудов правой и левой почки.

Обнаружена корреляционная связь между общей длительностью антибактериальной терапии (в сутках) и основными показателями почечного кровотока. Связь была прямой для индексов RI, PI, S/D и обратной для минимальной скорости кровотока ($p = 0,001-0,05$).

Выявлено напряжение гломерулярной и канальцевой функций почек у новорожденных группы исследования со значительными нарушениями почечного кровотока. Выявлен статистически значимый тренд к увеличению экскреции β_2 -микроглобулина с мочой по мере ухудшения кровотока в правой основной артерии (ст. J-T=2,169, $p=0,03$), по этой артерии отмечена также тенденция к снижению СКФ (ст. J-T= -1,887, $p=0,059$). Выявлен отрицательный тренд СКФ (ст. J-T= -2,337, $p=0,019$) по мере ухудшения резистивных показателей в группах, положительный тренд для уровня креатинина в сыворотке крови (ст. J-T=2,158, $p=0,031$) и моче (ст. J-T=2,159, $p=0,031$) на уровне левой дуговой артерии.

Допплерографические показатели почечного кровотока недоношенных новорожденных отличались значительной вариативностью на всех уровнях почечной артерии. Для облегчения интерпретации полученных данных, на основе доплерографического обследования почечного кровотока у условно здоровых недоношенных новорожденных и детей группы исследования, мы разработали шкалу оценки степени нарушения почечного кровотока в зависимости от показателя RI (таблица 2). В шкале использован индекс RI, поскольку он является углонезависимым показателем и подходит для усредненной оценки почечного кровотока. Чтобы выяснить, какие значения являются крайними, мы ранжировали показатели RI, полученные у условно здоровых младенцев, от минимального до максимального значения и определили показатели, соответствующие 5 и 95 перцентили. Диапазон колебаний RI от 0,6 до 0,73 (между 5 и 95 перцентилью), наблюдавшийся у 90% условно здоровых детей, мы принимали за отсутствие нарушения почечного кровотока (0 баллов). Показатели выше 95 перцентили расценивали как незначительное нарушение почечного кровотока (1 балл).

Таблица 2 – Шкала оценки степени нарушения почечного кровотока в зависимости от показателя RI

RI	Балл
0,6–0,73	0
0,74–0,84	1
Менее 0,6; Более 0,84	2

Для выявления степени отклонений от данных величин мы проанализировали распределение показателя RI у новорожденных, получавших потенциально нефротоксичные препараты, и выделили 20% младенцев с наименьшими показателями RI (менее 0,6 – 10%) и с самыми высокими показателями RI (более 0,84 – 10%). Они были отнесены в группу с наиболее выраженными нарушениями почечного кровотока, что соответствует 2 баллам по разработанной нами шкале. Следует отметить, что значение 0,73, выбранное для диагностики нарушений, близко к медиане (0,72) у недоношенных новорожденных исследуемой группы. С нашей точки зрения, это свидетельствует о достаточной специфичности указанного значения, поскольку оно присуще 50% пациентов группы исследования и только 5% условно здоровых новорожденных.

Использование предлагаемой шкалы позволяет на основании доплерографических показателей оценить степень нарушения почечного кровотока у недоношенных новорожденных (1 или 2 балла), применение балльной оценки значительно упростит работу врачей функциональной диагностики, неонатологов.

Проанализированы показатели почечного кровотока у недоношенных новорожденных при гипоксических состояниях. 13 новорожденных из группы исследования не имели асфиксии при рождении, 65 младенцам был выставлен диагноз: асфиксия умеренной степени тяжести. При попарном сравнении (U) новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии умеренной степени тяжести, и младенцев, родившихся в удовлетворительном состоянии, мы не обнаружили достоверных отличий в показателях почечного кровотока ($p > 0,05$). У новорожденных, родившихся в состоянии умеренной асфиксии и хронической внутриутробной гипоксии ($n=53$), и новорожденных без внутриутробной гипоксии, но с умеренной асфиксией при рождении ($n=12$) мы не обнаружили достоверной разницы в скоростных и резистивных показателях кровотока почечной артерии (U). Таким образом, доплерографические показатели недоношенных новорожденных исследуемой группы, полученные после 7-х суток жизни, не отражают влияния гипоксии, перенесенной в перинатальный период, на почечный кровоток.

Динамическое наблюдение за недоношенными новорожденными, получавшими антибактериальную и противогрибковую терапию

Согласно результатам проведенного комплексного исследования функции почек, недоношенные новорожденные, получавшие антибактериальную, противогрибковую терапию, представляют группу риска по развитию лекарственной нефропатии. Повышенный риск формирования почечной патологии имеют недоношенные дети, которым

проводилось лечение аминогликозидами, комбинированная терапия (комбинация амоксиклава и аминогликозидов), назначение на фоне антибиотиков противогрибковых препаратов (флуконазола), а также длительные курсы антибактериальных препаратов.

В течение первых 3 месяцев после выписки из стационара проведено ретроспективное наблюдение за детьми, получавшими в неонатальный период потенциально нефротоксичные препараты и имевшими значительное нарушение почечного кровотока. Программа наблюдения включала клинико-лабораторное обследование и УЗИ с доплерографией (n=10). В этот период дети не получали антибактериальных, противогрибковых препаратов, инфузионной терапии, диуретиков, которые могли бы повлиять на состояние почечного кровотока. По результатам доплерографического исследования установлено, что скоростные и резистивные показатели почечного кровотока у детей в возрасте 3 месяцев не имели достоверных различий ($p > 0,05$, U) с нормативными показателями. Улучшение почечной перфузии свидетельствует о транзиторном характере выявленных ранее отклонений. Однако малая выборка группы динамического наблюдения не позволяет однозначно судить о стабилизации функции почек и обратимости выявленных нарушений, что обуславливает необходимость дальнейших исследований для углубленного изучения данного вопроса.

На основании результатов собственных исследований и систематизации достижений современной науки для своевременной профилактики лекарственной нефропатии нами разработан **«Алгоритм обследования недоношенных новорожденных с риском развития лекарственной нефропатии»**.

I. На этапе родильного дома (1-й этап) и специализированного отделения для выхаживания недоношенных новорожденных (2-й этап) рекомендуется следующее.

1. При назначении стартовой антибиотикотерапии, если не установлен возбудитель, избегать назначения аминогликозидов и их комбинации с антибиотиками группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором β -лактамаз.

2. В процессе проведения антибиотикотерапии и перед назначением противогрибкового лечения не реже 1 раза в неделю осуществлять биохимический скрининг функции почек, включающий определение концентрации креатинина, мочевины, β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче, СКФ по формуле Шварца (рисунок). Проводить УЗИ почек с доплерографией почечной артерии с использованием разработанной нами шкалы оценки степени нарушения почечного кровотока.

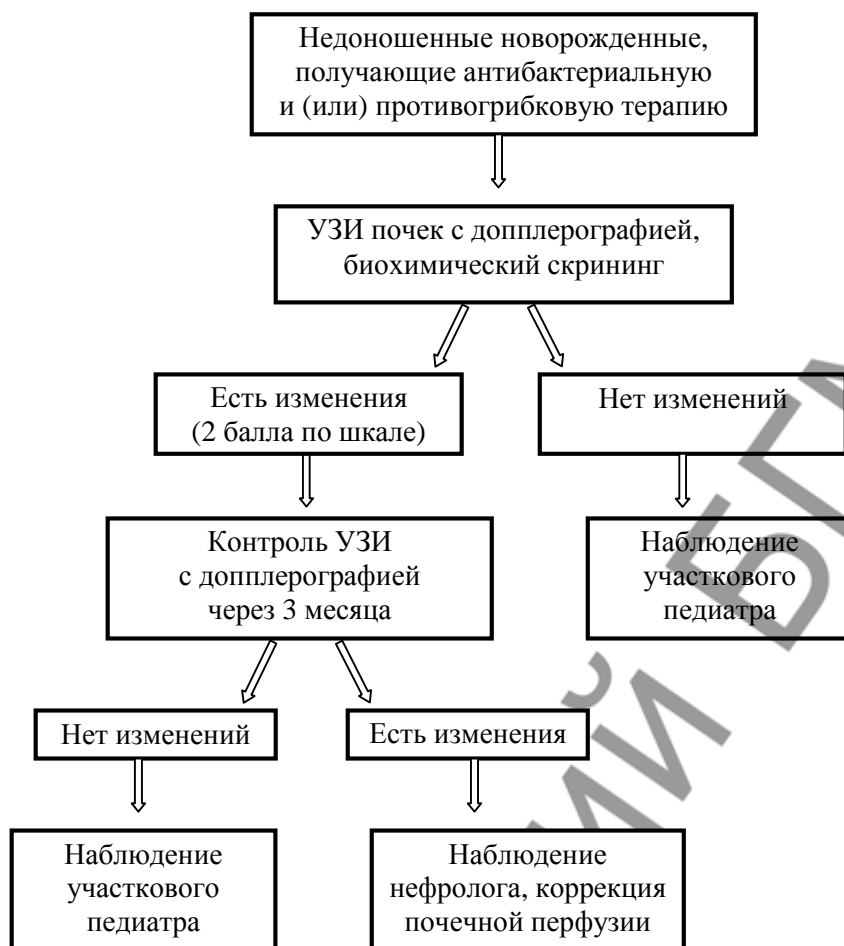


Рисунок – Алгоритм обследования недоношенных новорожденных с риском развития лекарственной нефропатии

II. В амбулаторно-поликлинических условиях (3-й этап) детям с выявленными нарушениями функции почек и почечной перфузии в неонатальный период рекомендуется проводить контроль почечного кровотока с помощью доплерографии не позднее чем через 3 месяца после терапии. Исследование может осуществляться в данный возрастной период с учетом клиничко-лабораторного обследования детей по программе, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ № 811 от 29.08.2008). В группу детей, которым рекомендовано проведение УЗИ почек с доплерографией, следует включить пациентов, у которых было зарегистрировано значительное изменение резистивных показателей (2 балла по разработанной нами шкале).

Применение алгоритма обследования недоношенных новорожденных, получавших потенциально нефротоксичные препараты, позволит своевременно обнаруживать формирующиеся склеротические изменения

почечных сосудов и проводить необходимую коррекцию нарушений перфузии почек, тем самым повышая эффективность оказания медицинской помощи детям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Достоверное повышение уровней креатинина в сыворотке крови ($U=123,0$, $p<0,001$), достоверно более низкие значения СКФ ($U=117,5$, $p<0,001$) в группе исследования по сравнению с группой контроля свидетельствуют о напряжении азотовыделительной функции почек у недоношенных новорожденных, получавших различные виды антибактериальной терапии [1, 6].

Полученные достоверные различия всех показателей азотовыделительной функции в зависимости от использования флуконазола в терапии ($p=0,042$ для содержания мочевины в сыворотке крови; $p<0,001$ для уровня креатинина в крови и моче, СКФ) в группах обследуемых новорожденных свидетельствуют о том, что применение флуконазола приводит к транзиторному нарушению азотовыделительной функции почек [4].

2. Антибактериальные препараты оказывают негативное влияние на функцию канальцевого эпителия почек недоношенных новорожденных, что подтверждается повышением экскреции β_2 -микроглобулина с увеличением числа антибактериальных препаратов в курсовом лечении (ст. J–T=2,076, $p=0,038$) и общей длительности антибактериальной терапии (в сутках) ($r_s=0,259$, $p=0,039$). Достоверное увеличение экскреции β_2 -микроглобулина у недоношенных новорожденных при назначении антибактериальных препаратов группы аминогликозидов ($U=81,5$, $p=0,05$) подтверждает, что аминогликозиды обладают наибольшим нефротоксичным эффектом по сравнению с другими антибиотиками, и позволяет рассматривать их применение как фактор риска развития лекарственной нефропатии у недоношенных новорожденных [2, 5, 7].

3. При проведении исследований были определены абсолютные и относительные показатели почечного кровотока у недоношенных новорожденных группы контроля. Все показатели отличаются друг от друга на разных уровнях почечной артерии: снижаются по направлению от основной артерии к дуговой [4].

4. Применение антибактериальных препаратов приводит к существенному ухудшению доплерографических показателей (V_{min} , RI , PI , S/D) на всех уровнях почечной артерии у недоношенных новорожденных ($p<0,05$). Установлено, что наиболее выраженные изменения показателей

почечного кровотока обнаружены у новорожденных, получавших в составе комбинированной антибактериальной терапии аминогликозиды с амоксициллином ($p < 0,05$) [4, 5].

Наличие корреляционной связи между показателями почечного кровотока и числом антибиотиков ($p < 0,05$), а также длительностью антибактериальной терапии ($p < 0,001$) позволяет рассматривать увеличение длительности терапии и количества данных препаратов в качестве факторов, приводящих к обеднению почечного кровотока у недоношенных новорожденных [3, 8].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Недоношенным новорожденным, получавшим в неонатальный период антибактериальную, противогрибковую терапию, с целью ранней диагностики лекарственного поражения почек показано наблюдение согласно разработанному «Алгоритму обследования недоношенных новорожденных с риском развития лекарственной нефропатии».

2. Полученные результаты показателей почечной гемодинамики условно здоровых недоношенных новорожденных рекомендуются для использования в клинической практике в качестве нормативных.

3. Использование разработанной шкалы оценки степени нарушения почечного кровотока упрощает диагностику нарушений перфузии почек у недоношенных новорожденных, позволяет оптимизировать подходы к динамическому наблюдению за детьми, рекомендуется для использования в практической работе неонатологов, врачей функциональной диагностики.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах

1. Сукало, А.В. Антибиотикоиндуцированная патология почек у недоношенных новорожденных / А.В. Сукало, Е.В. Уварова // Мед. панорама. – 2004. – № 2. – С. 37–39.

2. Уварова, Е.В. Влияние лекарственных препаратов на функции почек новорожденных. Методы исследования / Е.В. Уварова // Мед. панорама. – 2007. – № 9. – С. 12–14.

3. Оценка доплерографических показателей почечного кровотока у недоношенных новорожденных и их связь с антибиотикотерапией / Е.В. Уварова, А.В. Сукало, И.И. Дубровская, О.В. Шалькевич // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 6. – С. 59–67.

4. Уварова, Е.В. Оценка функции почек и почечного кровотока у недоношенных новорожденных в период назначения лекарственных препаратов / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 95–103.

5. Уварова, Е.В. Статистический анализ и оценка факторов риска развития лекарственной нефропатии для определения алгоритма наблюдения за недоношенными новорожденными / Е.В. Уварова // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2012. – № 2. – С. 54–58.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

6. Сукало, А.В. Влияние антибиотиков на эндоэкологический статус организма новорожденных / А.В. Сукало, Е.В. Уварова // Экологическая антропология : материалы XII междунар. науч.-практ. конф. : ежегодник / гл. ред. Е.Ф. Конопля. – Минск : Белорус. Ком. «Дзеці Чарнобыля», 2005. – С. 162–164.

7. Сукало, А.В. Оценка антибиотикоиндуцированной нефротоксичности у новорожденных с помощью определения в моче и сыворотке крови β_2 -микроглобулина (обзор литературы) / А.В. Сукало, Е.В. Уварова // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. статей Респ. науч.-практ. конф., 15-й науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне, Гомель, 18–20 мая 2005 г. – Гомель, 2005. – Вып. 6., т. 4. – С. 16–18.

8. Допплерография почек в диагностике лекарственных нефропатий у недоношенных новорожденных / Е.В. Уварова, А.В. Сукало, О.В. Шалькевич, И.И. Дубровская // Материалы конф. педиатров-нефрологов Северо-Западного Федерального округа, Санкт-Петербург, 4 февр. 2011 г. – [Опуб. в журн.] // Педиатр. – 2011. – Т. 2, вып. 1. – С. М93.

РЭЗЮМЭ

Уварава Кацярына Уладзіміраўна Лекавая нефрапатыя ў неданошаных нованароджаных

Ключавыя словы: неданошаныя нованароджаныя, ныркавая функцыя, антыбіётыкі, нефратаксічнасць, доплераграфія.

Мэта даследавання: вызначыць дадатковыя крытэрыі дыягностыкі парушэнняў функцыі нырак у неданошаных нованароджаных, якія атрымлівалі нефратаксічныя прэпараты, прапанаваць магчымыя шляхі прафілактыкі выяўленых парушэнняў на падставе даследавання ныркавага крываток, біяхімічных паказчыкаў крыві і мачы.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, доплераграфічныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання: устаноўлены негатыўны ўплыў антыбактэрыяльнай, антыгрыбковай тэрапіі на функцыю нырак і ныркавы крываток у неданошаных нованароджаных. Ацэнены паказчыкі рэнальнай гемадынамікі ва ўмоўна здаровых неданошаных нованароджаных. Абгрунтавана мэтазгоднасць прымянення комплексных неінвазіўных метадаў ранняй дыягностыкі лекавага паражэння нырак у неданошаных нованароджаных. Распрацавана шкала ацэнкі ступені парушэння ныркавага крываток у залежнасці ад паказчыка RI і алгарытм абследавання неданошаных нованароджаных з рызыкай развіцця лекавай нефрапатыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі мэтазгодна выкарыстоўваць пры абследаванні і назіранні за неданошанымі нованароджанымі, якія атрымлівалі патэнцыяльна нефратаксічныя прэпараты.

Вобласць прымянення: педыятрыя, неанаталогія, функцыянальная дыягностыка.

РЕЗЮМЕ

Уварова Екатерина Владимировна

Лекарственная нефропатия у недоношенных новорожденных

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, почечная функция, антибиотики, нефротоксичность, доплерография.

Цель исследования: установить дополнительные критерии диагностики нарушений функции почек у недоношенных новорожденных, получавших нефротоксичные препараты, предложить возможные пути профилактики выявленных нарушений на основании исследования почечного кровотока, биохимических показателей крови и мочи.

Методы исследования: клинические, лабораторные, доплерографические, статистические.

Полученные результаты: установлено негативное влияние антибактериальной, противогрибковой терапии на функцию почек и почечный кровоток у недоношенных новорожденных. Оценены показатели ренальной гемодинамики у условно здоровых недоношенных новорожденных. Обоснована целесообразность применения комплексных неинвазивных методов ранней диагностики лекарственного поражения почек у недоношенных новорожденных. Разработана шкала оценки степени нарушения почечного кровотока в зависимости от показателя RI и алгоритм обследования недоношенных новорожденных с риском развития лекарственной нефропатии.

Рекомендации по использованию: полученные результаты целесообразно использовать при обследовании и наблюдении за недоношенными новорожденными, получавшими потенциально нефротоксичные препараты.

Область применения: педиатрия, неонатология, функциональная диагностика.

SUMMARY

Uvarova Ekaterina Vladimirovna **Drug nephropathy in preterm newborns**

Key words: preterm newborns, renal function, antibiotics, nephrotoxicity, doppler ultrasound.

Aim of research: to establish additional criteria for the diagnosis of renal dysfunction in preterm newborns receiving nephrotoxic drugs and to suggest possible ways of preventing the revealed disturbances.

Methods of research: clinical, laboratory, doppler study, statistics.

Results of research: negative effects of antibacterial, antifungal therapy on renal function and renal blood flow were installed in preterm newborns. Parameters of renal hemodynamics were evaluated in healthy preterm newborns. Expediency of complex non-invasive methods for early diagnosis of kidney drug damage in preterm newborns was determined. An evaluation scale of renal blood flow disturbance was developed. An algorithm of examination of preterm infants with risk of developing drug nephropathy was created.

Recommendations for use: the results should be used during the examination and monitoring of preterm infants who received potentially nephrotoxic drugs.

Area of application: pediatrics, neonatology, functional diagnostics.

Подписано в печать 17.01.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,13. Тираж 60 экз. Заказ 23.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.