

**Оценка функции почек и почечного кровотока у
недоношенных новорожденных
в период назначения лекарственных препаратов**

Е.В. Уварова

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

Оценены показатели функции почек и ренальной гемодинамики у 78 недоношенных новорожденных в период назначения антибактериальных, противогрибковых препаратов, диуретиков. Результаты сравнили с группой из 18 условно здоровых недоношенных младенцев, не получавших лечения. Обоснована целесообразность применения комплексных неинвазивных методов ранней диагностики лекарственного поражения почек у недоношенных новорожденных.

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

Renal function and renal blood flow in preterm infants during therapy

E.V. Uvarova

Belarusian state medical university

Respublican Scientific and Practical Center «Mother and Child»

Parameters of renal function and renal hemodynamics were evaluated in 78 premature infants during antibacterial, antifungal, diuretic therapy. Results were compared with a group of 18 healthy preterm babies who did not receive treatment. It was substantiated the use of complex noninvasive methods for early diagnosis of renal damage in preterm infants.

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

Недоношенные новорожденные имеют ряд морфофункциональных особенностей, предрасполагающих к развитию острого повреждения почки [1,2].

Необходимость проведения инфузионной терапии, парентерального питания, внутривенного введения лекарственных средств у недоношенных новорожденных диктует необходимость изучения функции почек в раннем неонатальном периоде как одного из органов, обеспечивающих гомеостаз. В генезе повреждения почек существенное место отводится ятрогении, и, прежде всего применению антибиотиков некоторых групп [3]. Многие патологические процессы в почках на ранних этапах обратимы, поэтому своевременная диагностика обеспечивает более эффективную терапию, позволяет корректировать ее с исключением потенциально нефротоксичных препаратов, применением мочегонных препаратов по строгим правилам.

Цель настоящего исследования: оценить негативное влияние некоторых групп антибиотиков и других нефротоксичных препаратов на функцию почек у недоношенных новорожденных.

Материал и методы

Нами было обследовано 96 недоношенных новорожденных, которые находились на лечении в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в период с 2005 по 2011 годы.

Группу исследования составили 78 недоношенных новорожденных (мальчиков – 43, девочек – 35), у которых были показания для проведения терапии антибактериальными препаратами различных групп на основании анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Контрольную группу составили 18 условно здоровых недоношенных новорожденных (мальчиков – 8, девочек – 10). Эти дети не получали антибиотики или другие потенциально нефротоксичные препараты.

Все новорожденные находились под наблюдением с 7 суток жизни. Данные клинико-лабораторного, инструментального обследования недоношенных новорожденных также были получены из медицинской документации (истории болезни).

Комплекс лечебных мероприятий включал создание оптимального температурного режима, влажности, светового, слухового, болевого охранительного режима, респираторную терапию, инфузионную, антибактериальную и посиндромную терапию. Всем новорожденным группы исследования были назначены антибактериальные препараты. Показаниями являлись клинические, лабораторные данные (изменения в общем анализе крови, высокие уровни С-реактивный белка

(>10мг/л)), высокая группа риска по реализации ВУИ, отягощенный акушерский инфекционный анамнез. Среднее значение общей длительности антибактериальной терапии составило от 10,75 до 18,25 дней, медиана 14. Начало лечения антибиотиками варьировало от 1 до 3 суток, медиана 2. Новорожденные получили от 1 до 3 курсов антибиотиков, медиана 2. Флуконазол был назначен 27 новорожденным (34,6%), 17 детей (21,7%) получали мочегонные препараты (10 – верошпирон, 3 – диакарб, 4 – фуросемид).

Новорожденные из контрольной группы не получали антибактериальной, противогрибковой терапии, диуретиков (двум младенцам был назначен верошпирон). В лечение были включены ноотропные препараты, белосорб, бифидумбактерин, хофитол. Не применялся индометацин, сурфактантная терапия для лечения недоношенных новорожденных двух групп.

Для всех пациентов (для новорожденных группы исследования во время приема антибактериальных препаратов, диуретиков, противогрибковых препаратов) изучены следующие показатели: относительная плотность мочи, концентрация креатинина, мочевины, мочевой кислоты, β_2 -микроглобулина, Na, K, Ca в сыворотке крови и моче, экскреция β_2 -микроглобулина, в виде отношения к креатинину мочи, СКФ по формуле Шварца [4]. Также определяли размеры правой и левой почек при помощи ультразвукового исследования, доплерографические показатели: V_{max} , V_{min} , коэффициенты RI, PI и SD [5].

Биохимические показатели в сыворотке крови и моче были выполнены в биохимической лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя», а также в лаборатории ЦНИЛ БГМУ. Моча собиралась в мочеприемник в утренние часы. Забор крови из вены проводился в это же время. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Шварца: СКФ (мл/мин) = $R \times L / P_{scr}$.

Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось в отделении лучевой диагностики Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя».

Мы использовали две группы показателей: абсолютные и относительные. К абсолютным величинам относятся: максимальная скорость кровотока в систолу – V_{max} (см/сек); конечная диастолическая скорость – V_{min} (см/сек), которая определяет состояние периферического сосудистого русла. Учитывая значительную зависимость значения абсолютных скоростей кровотока от величин угла между продольной осью сосуда и ультразвуковым лучом и техническую сложность коррекции угла в дистальных сосудах, для оценки почечной гемодинамики

применялись относительные показатели: PI – пульсационный индекс, RI – индекс резистентности, S/D – систоло-диастолический коэффициент.

Результаты и обсуждения

В исследуемой группе 9 новорожденных получали комбинацию цефалоспорины и аминогликозидов (нетромицин, амикацин или гентамицин), общая длительность терапии составила от 11 до 17 дней, медиана 11. Комбинацию амоксиклава и аминогликозидов (нетромицин или амикацин) получали 12 новорожденных, продолжительность терапии составила от 7 до 12 дней, медиана 10. 40 детям были назначены цефалоспорины (продолжительность терапии составила от 10 до 12 дней, медиана 11). 17 детей получали только аминогликозиды (нетромицин или амикацин), назначенные после курсов других антибиотиков (общая продолжительность терапии составила от 16 до 19 дней, медиана 17).

В результате проведенных исследований нами не выявлено достоверных различий в общем анализе мочи между детьми исследуемой группы и группы контроля.

У детей, получавших антибиотикотерапию, отмечены существенные различия уровня сывороточного креатинина, экскреции креатинина с мочой и СКФ по эндогенному креатинину по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) во всех случаях. Достоверных отличий уровней мочевины сыворотки крови не отмечено.

Отмечена тенденция к ухудшению показателей функции клубочков с нарастанием числа антибактериальных препаратов (Jonkheere-Terpstra тест $p = 0,012$; $p = 0,016$; $p = 0,004$; $p = 0,003$ для мочевины сыворотки крови, креатинина сыворотки крови, креатинина мочи, СКФ соответственно).

Выявлена тенденция к изменению показателей клубочковой функции под влиянием проведенного лечения. Наименьшие значения отмечались у детей контрольной группы, не получавших антибиотики, наибольшие – при назначении курса аминогликозидов. У детей, получавших в составе антибактериальной терапии аминогликозиды, отмечены существенно более высокие цифры сывороточной мочевины по сравнению с новорожденными, пролеченными другими антибиотиками.

Были отмечены достоверные различия всех показателей азотовыделительной функции почек в зависимости от комбинации антибактериальной терапии. В большей степени данные различия были обусловлены значительным отличием показателей детей контрольной группы, не получавших антибиотики с остальными новорожденными.

У детей, которым были назначены комбинации антибактериальных препаратов (аминогликозиды с цефалоспоридами и аминогликозиды с амоксициклавом) достоверно отличались уровни мочевины сыворотки крови ($p=0,027$). При комбинации аминогликозидов с амоксициклавом уровень мочевины был выше по сравнению с новорожденными других групп, получавших аминогликозиды.

Таким образом, в исследуемой группе новорожденных отмечались достоверно более высокие уровни креатинина, мочевины в сыворотке крови и достоверно более низкие значения СКФ по сравнению с группой контроля.

С целью исследования функции проксимальных канальцев в период назначения антибактериальных препаратов, было изучено содержание β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче. Также мы определили отношение β_2 -микроглобулина мочи к креатинину мочи. Это соотношение дает более точную оценку экскреции белка с мочой, так как сбор мочи за определенное время неудобен и может быть сопряжен с ошибками [7].

Отмечена достоверная выраженная корреляционная связь между экскрецией β_2 -микроглобулина (отнесенной к креатинину) и общей длительностью антибактериальной терапии в днях ($r=0,754$, $p<0,001$).

Выявлена тенденция к возрастанию экскреции β_2 -микроглобулина под влиянием проведенного лечения (тест Jonkheere-Terpstra, $p=0,032$). Наименьшие значения отмечались у детей контрольной группы, не получавших антибиотики, наибольшие – при назначении курса аминогликозидов (тест Mann-Whitney, $p=0,05$).

Недоношенным новорожденным из группы исследования назначались противогрибковые препараты (флуконазол) во время антибактериальной терапии в дозе 3-5 мг/кг, продолжительность лечения от 2 до 3 дней (медиана 3). Препарат принимался в порошках внутрь. При анализе влияния флуконазола на функцию почек у недоношенных новорожденных были получены достоверные различия всех показателей азотовыделительной функции в зависимости от наличия флуконазола в терапии (тест Kruskal-Wallis, $p=0,042$ для мочевины сыворотки крови; $p<0,001$ для креатинина в крови, в моче, СКФ).

В исследуемой группе 20 новорожденным назначался флуконазол совместно с терапией аминогликозидами, 18 новорожденных получали аминогликозиды, при этом флуконазол не был назначен, 7 детей получали флуконазол и антибиотики других групп, 33 новорожденным не назначался флуконазол и аминогликозиды в составе антибактериальной терапии. Недоношенные новорожденные контрольной группы ($n=18$) не получали противогрибковые препараты. Отмечены достоверные

различия показателей креатинина сыворотки крови, креатинина мочи, СКФ ($p=0,001$) у новорожденных в зависимости от комбинации антибиотиков с флуконазолом (таблица, тест Kruskal-Wallis). При попарном сравнении (Mann-Whitney тест) у детей группы контроля и детей, получивших флуконазол с аминогликозидами, а также новорожденных, получавших флуконазол с другими антибиотиками, уровни мочевины, креатинина сыворотки крови, СКФ достоверно различались. Не было отмечено достоверных различий уровней $\beta 2$ -микроглобулина в моче.

При сравнении биохимических показателей (Mann-Whitney тест) недоношенных новорожденных группы исследования, получавших аминогликозиды с флуконазолом и аминогликозиды без применения флуконазола не обнаружено достоверных различий показателей азотовыделительной и реабсорбционной функции почек.

При доплеровском исследовании изучены скоростные и резистивные показатели почечной гемодинамики.

В таблице 1 и 2 представлены показатели почечного кровотока в контрольной и исследуемой группе недоношенных новорожденных.

Таблица 1 – Показатели артериального почечного кровотока недоношенных новорожденных группы контроля (n=18)

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

Скоростные показатели, а также значения относительных показателей у недоношенных новорожденных этой группы снижены по сравнению с нормативными данными, характерными для доношенных новорожденных. Все показатели отличаются друг от друга на разных уровнях почечной артерии: снижаются по направлению от основной артерии к дуговой. Не выявлено значимых различий между показателями правой и левой почки.

Безусловно, малое количество наблюдений может выявить лишь определенные тенденции и требует в дальнейшем более углубленного изучения данного вопроса. Мы не ставили своей целью разработку критериев оценки доплерографических показателей почечного кровотока у недоношенных новорожденных. Однако мы посчитали целесообразным привести полученные нами данные как ориентир нормативных показателей почечной гемодинамики в данной возрастной группе, учитывая тот факт, что в литературе мы не нашли достаточно полной информации о почечном кровотоке условно здоровых недоношенных новорожденных, а специалисты проводят оценку показателей недоношенных младенцев в сравнении с показателями здоровых доношенных новорожденных.

Таблица 2 – Показатели артериального почечного кровотока недоношенных новорожденных исследуемой группы (n=45)

Показатель	Vmax(см/с)	Vmin(см/с)	RI	PI	S/D
Общая почечная артерия правой почки/левой почки					
p 25-75	33,5- 47,0/31,2-41,7	6-11/6-11	0,72-0,84/ 0,72-0,83	1,41-1,92/ 1,40-1,86	3,63-6,25/ 3,60-5,80
медиана	39/37	8/8	0,79/0,76	1,71/1,55	5,00/4,25
Сегментарная почечная артерия правой почки/левой почки					
p 25-75	18-31/19-29	4-6/4,0-7,7	0,69-0,80/ 0,68-0,79	1,33-1,72/ 1,26-1,71	3,40-4,92/ 3,12-4,96
медиана	23,0/22,5	5/6	0,76/0,75	1,56/1,50	4,25/4,00
Междолевая почечная артерия правой почки/левой почки					
p 25-75	12-20/12,2- 17,0	3-5/3-5	0,68-0,79/ 0,64-0,75	1,25-1,71/ 1,14-1,50	3,17-4,83/ 2,85-4,00
медиана	15,0/14,5	4/4	0,73/0,72	1,44/1,42	3,75/3,65
Дуговая почечная артерия правой почки/левой почки					
p 25-75	7,5-11,0/8,2- 11,0	2,0-3,7/2,0- 4,0	0,62-0,73/ 0,60-0,74	1,08-1,42/ 1,01-1,48	2,60-3,62/ 2,53-3,65
медиана	9/9	3/3	0,68/0,66	1,25/1,20	3,06/3,00

Для данной группы также отмечено снижение всех показателей кровотока по направлению от основной к дуговой артерии.

У детей, получавших антибиотикотерапию, отмечены существенные различия показателей почечного кровотока по сравнению с группой контроля (Mann-Whitney тест). Значения V_{min} , относительных показателей (RI, PI, S/D) достоверно различались по общим, сегментарным артериям правой и левой почки. Однонаправленность изменений связана с зависимостью резистивных показателей от диастолической скорости кровотока: при уменьшении V_{min} , они возрастают. Для междолевых и дуговых артерий также зафиксированы различия по некоторым относительным показателям. Для V_{max} достоверных различий не получено.

Были отмечены достоверные различия доплерографических показателей кровотока в зависимости от комбинации антибактериальной терапии (Kruskall-Wallis тест). В большей степени данные различия были обусловлены значительным отличием показателей детей контрольной группы, не получавших антибиотики, с остальными новорожденными. Проанализировав почечный кровоток у детей, получавших различные комбинации антибиотиков, не включив группу контроля, мы также получили достоверные отличия (Kruskall-Wallis тест), но лишь на отдельных сосудах: в частности на сегментарной артерии правой почки: (RI $p=0,007$, PI $p=0,005$, SD $p=0,004$), а также на сегментарной артерии левой почки (V_{max} $p=0,023$).

При попарном сравнении (Mann-Whitney тест) показателей почечного кровотока детей группы контроля и детей, получивших различные комбинации антибактериальных препаратов, у последних отмечались достоверно худшие показатели. При назначении комбинаций антибиотиков (амоксиклав + аминогликозиды, цефалоспорин + аминогликозиды), преимущественно отмечались изменения индексных показателей. Наиболее значительные изменения показателей по сравнению с группой контроля касались новорожденных, получавших комбинацию амоксициллина и аминогликозидов, и прослеживались для всех артерий правой и левой почки. При назначении аминогликозидов, отмечены изменения скоростных показателей. Для группы новорожденных, получавших цефалоспорины, были обнаружены достоверные различия некоторых скоростных и резистивных показателей общих, сегментарных и междолевых артерий 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. Увеличение резистивных

показателей артериального ренального кровотока встречается в тех же ситуациях, что и изменение скоростных характеристик и может быть связано с токсическим влиянием лекарственных препаратов на почки и показателем почечной недостаточности.

Была обнаружена корреляционная связь между общей длительностью антибактериальной терапии и основными показателями почечного кровотока. Связь была прямой, преимущественно умеренной для индексов (RI, PI, S/D), и обратной для минимальной скорости кровотока.

Мы сгруппировали новорожденных группы исследования и группы контроля в зависимости от выраженности нарушения показателей почечного кровотока (таблица 3).

Таблица 3 - Градация степени нарушения почечного кровотока в зависимости от доплерографических показателей

Балл	Допплерографический показатель RI
0	0,6-0,73
1	0,74-0,84
2	0,6>RI>0,84

Предложенная шкала оценки степени нарушения функции почек в зависимости от доплерографического показателя (таблица 6) может быть использована в работе врачей функциональной диагностики и неонатологов.

Выявлен статистически значимый тренд к увеличению экскреции β_2 -микроглобулина с мочой по мере ухудшения кровотока (изменение резистивных показателей – 2 балла) в правой основной артерии (J-T тест, $p=0,03$), отмечена тенденция к снижению СКФ (J-T тест, $p=0,059$). Также отмечен отрицательный тренд СКФ ($p=0,019$) по мере ухудшения резистивных показателей в группах, а также положительный тренд для креатинина сыворотки крови ($p=0,031$) и в моче ($p=0,031$) на уровне левой дуговой артерии.

Мы проанализировали показатели почечного кровотока у недоношенных новорожденных исследуемой группы и группы контроля, перенесших гипоксию. При попарном сравнении (Mann-Whitney тест) новорожденных, родившихся в асфиксии умеренной степени тяжести и младенцев, родившихся в удовлетворительном состоянии мы не обнаружили достоверных отличий показателей почечного кровотока.

Отмечена тенденция к ухудшению доплерографических показателей почечного кровотока от новорожденных, родившихся без гипоксии до новорожденных, перенесших ХВГП и острую асфиксию при рождении. (Jonkheere-Teerstra тест).

Таким образом, на основании анализа биохимических, доплерографических показателей почечного кровотока у недоношенных новорожденных, можно сделать следующие **выводы**:

1. Повышение уровней креатинина, мочевины в сыворотке крови ($p < 0,05$) и достоверно более низкие значения СКФ в группе исследования по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) позволяют сделать вывод о напряжении азотовыделительной функции почек у недоношенных новорожденных, получавших различную антибактериальную терапию. Таким образом, антибактериальная терапия усугубляет поражение клубочков почек у недоношенных новорожденных.

2. Антибактериальные препараты оказывают негативное влияние на функцию канальцевого эпителия почек недоношенных новорожденных, что подтверждается увеличением экскреции β 2-микроглобулина у новорожденных группы исследования по сравнению с группой контроля. Наиболее нефротоксичными препаратами являются антибиотики группы аминогликозидов (достоверных различий между амикацином и нетромицином не было обнаружено).

3. Применение флуконазола в терапии новорожденных приводит к ухудшению азотовыделительной функции почек ($p < 0,05$). Достоверной разницы изменения почечной функции при применении флуконазола в сочетании с различными антибактериальными препаратами выявлено не было.

4. Изменений в общем анализе мочи исследуемой группы новорожденных выявлено не было ($p > 0,05$), что свидетельствует о неинформативности этого метода для оценки функции почек недоношенных новорожденных.

5. Скоростные показатели, а также значения относительных показателей почечного кровотока недоношенных новорожденных группы контроля снижены по сравнению с нормативными данными, характерными для доношенных новорожденных. У всех обследуемых новорожденных доплерографические показатели кровотока снижались по направлению от основной артерии к дуговой.

6. Применение цефалоспоринов, аминогликозидов, амоксиклава приводило к заметному ухудшению показателей почечного кровотока исследуемых новорожденных по сравнению с показателями детей группы контроля ($p < 0,05$). При анализе доплерографических показателей у групп детей, получавших различные

комбинации антибиотиков, наихудшие показатели обнаружались у новорожденных, получавших аминогликозиды в составе комбинированной антибактериальной терапии с амоксициллином ($p < 0,05$).

7. Обеднение кровотока в почках усиливалось с увеличением длительности антибактериальной терапии ($p < 0,01$) и при увеличении числа антибактериальных препаратов ($p < 0,05$).

8. Предложена шкала оценки функции почек у недоношенных новорожденных, позволяющая оценить выраженность нарушений почечного кровотока методом доплерографии.

9. Установлено влияние гипоксии на состояние почечного кровотока недоношенных младенцев в неонатальном периоде ($p < 0,05$).

Литература

1. Папаян А.В., Стяжкина И.С. Неонатальная нефрология: Руководство. – СПб: Питер, 2002. – с. 90-114, 371-394.

2. Сукало А.В., Ткаченко А.К. Некоторые вопросы нефрологии в неонатологии. Учебно-методическое пособие. – Минск, 2002. – 30с.

3. Fanos V., Cataldi L. Antibacterial induced nephrotoxicity in the newborn. Drug. Safety, 1999, 20, 3, 245-262.

4. Нестеров С.Л., Фадеева Н.И., Козлова Е.М. Современные методы диагностики патологии почек у новорожденных. Методическое пособие. 2002, Нижний Новгород. – 48 с.

5. Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Шарипова Л.В. Допплерография почечной артерии и ее значение в терапии новорожденных //Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1999, №1. – с. 56-60.

6. Дворяковский И.В. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии. 2000. – 84-108, 212-213 с.(215 с)

7. Fanos V., Mussap M., Khoory B.J., Plebani M., Padovani E.M. Urinary excretion of OC microglobulin in preterm infants treated with antibiotics. Pediatr. Nephrol., 1996, 10 (5), 645-647.

8. Ольхова Е.Б. Дуплексное доплеровское сканирование почек у детей. SonoAce-Intern, 2006. – 7, 63-69.

Ассистент 1-й кафедры детских болезней БГМУ

Уварова Екатерина Владимировна.

Адрес: 220007 г. Минск ул. Сенницкая д51 кв28 тел. +375296356281 katia_u@open.by

Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С.
95–103.