

**Статистический анализ и оценка факторов риска развития лекарственной нефропатии для определения алгоритма наблюдения за недоношенными новорожденными.**

Е.В. Уварова

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Проанализированы показатели функции почек и ренальной гемодинамики у 78 недоношенных новорожденных в период назначения антибактериальных, противогрибковых препаратов, диуретиков, а также 18 условно здоровых недоношенных младенцев, не получавших лечения. Оценены факторы риска развития лекарственной нефропатии у недоношенных новорожденных, определены подходы к диагностике лекарственного поражения почек, а также наблюдению за детьми, длительно получавших нефротоксичные препараты в неонатальном периоде.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, нефропатия, нефротоксичность, антибиотики.

**Statistical analysis and evaluation of risk factors for drug nephropathy algorithm to determine the monitoring preterm infants.**

E.V. Uvarova

Belarusian state medical university

Parameters of renal function and renal hemodynamics were analyzed in 78 premature infants during antibacterial, antifungal, diuretic therapy and in group of 18 healthy preterm babies who did not receive treatment. Risk factors were evaluated for drug nephropathy in preterm infants, identified approaches to the diagnosis of renal failure, and also monitoring of children receiving long-term nephrotoxic drugs in the neonatal period.

**Key words:** preterm infants, nephropathy, nephrotoxicity, antibiotics.

Лекарственно-индуцированное повреждение почек у новорожденных является важной проблемой в педиатрии [1,2]. Проявления нефротоксичности абсолютно неспецифичны и оказываются такими же, как и при другой патологии почек. Бедность клинической симптоматики, связанной с лекарственным поражением почек, часто приводит к поздней постановке диагноза, что приводит к эволюции острого обратимого поражения в хроническое и потенциально необратимое [3,4]. Большое значение имеет поиск маркеров ранней диагностики, оценка факторов риска развития лекарственной нефропатии.

Комплексного исследования приведенных показателей у недоношенных новорожденных для диагностики лекарственного поражения почек нами не найдено в литературных источниках.

**Цель** настоящего исследования: определить алгоритм диагностики лекарственной нефропатии у недоношенных новорожденных, а также динамического наблюдения за детьми этой группы.

### **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. Наряду с обследованием новорожденных, анализировался акушерский анамнез матерей: наличие экстрагенитальной патологии, возраст матери, социальный и семейный статус, количество беременностей и родов, течение настоящей беременности, особенность и продолжительность родов. Данные клинико-лабораторного, инструментального обследования недоношенных новорожденных также были получены из медицинской документации (истории болезни).

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,  $\beta_2$ -микроглобулина, Na, K, Ca в сыворотке крови и моче, экскреция  $\beta_2$ -микроглобулина, в виде отношения к креатинину мочи, СКФ по формуле Шварца [5]. Также

определяли размеры правой и левой почек при помощи ультразвукового исследования, доплерографические показатели: Vmax, Vmin, коэффициенты RI, PI и SD [6].

Средний возраст рожениц группы исследования составил от 25 до 32,3 лет, медиана 29; беременность по счету была от 1 до 3, медиана 1,5. В группе контроля средний возраст женщин составил от 25 до 33,5 лет, медиана 32; беременность по счету была от 2 до 3, медиана 2. Не было выявлено статистически достоверных различий перечисленных признаков между двумя группами.

Большинство детей родились от женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Инфекционно-воспалительные осложнения беременности наблюдались у всех матерей новорожденных исследуемой группы и у 16 матерей условно здоровых младенцев. Ведущей патологией в период беременности являлись ОРИ, кольпиты. Особенности течения беременности у матерей обследованных новорожденных приведены в таблице 1.

**Таблица 1 – Особенности течения беременности у матерей обследованных новорожденных**

Факторы, отягощающие беременность	Группы		P
	Исследуемая n=78	Контрольная n=18	
Экстрагенитальная инфекционная патология (ОРИ, тонзиллит, бронхит, пиелонефрит)	32 (41%)	10 (55,6%)	
Генитальная инфекционная патология (кольпиты)	23 (29,5%)	2 (11,1%)	<0,05
Сочетанная инфекционная патология (экстрагенитальная, генитальная)	23 (29,5%)	4 (22,2%)	
ХВГП	61 (78,2%)	9 (50%)	<0,05
Никотиновая, наркотическая зависимость	6 (7,7%)	1 (5,5%)	

Анемия беременных	6 (7,7%)	3 (16,6%)	
-------------------	----------	-----------	--

Как видно из таблицы 1, генитальная инфекционная патология достоверно чаще осложняла беременность матерей исследуемой группы. Кроме того, в этой группе чаще встречалось сочетанная инфекционная патология, внутриутробная гипоксия плода (78,2% против 50% в группе контроля). Осложненное течение беременности явилось причиной нарушения маточно-плацентарного кровообращения, преждевременных родов, обусловившее тяжесть состояния новорожденных.

Путем операции кесарево сечение извлечено 37 (47,4%) новорожденных группы исследования. Преждевременное излитие околоплодных вод было у 35 (44,8%) женщин, безводный период длился от 0 до 4 часов, медиана 2. В группе контроля путем операции извлечено 7 (38,8%) новорожденных. Преждевременное излитие околоплодных вод было у 12 (66,6%) женщин, безводный период длился от 1 до 3 часов, медиана 1,25. Полученные данные не имели достоверных статистических различий в изучаемых группах.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS 11.0.1 (SPSS, Inc.). Использованы непараметрические методы статистической обработки: для сравнения двух выборок непараметрический двусторонний метод U-критерия Mann-Whitney(U) или H-критерий Kruskal-Wallis(H) (3 и более группы признаков), критерий Jonkheere-Terpstra (ст. J-T) для сравнения упорядоченных групп, выделяемых по порядковым признакам, ранговый коэффициент корреляции Spearman, с расчетом коэффициента корреляции (r) и его уровня значимости для оценки степени взаимосвязи и ее достоверности между двумя параметрами.

### **Результаты и обсуждения**

Мы получили статистически достоверную связь между возрастом рожениц и наличием гипоксических состояний у обследуемых новорожденных (тест )

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. Выявлена тенденция к изменению показателей клубочковой функции под влиянием проведенного лечения (Jonkheere-Terpstra тест таблица). Наименьшие значения отмечались у детей контрольной группы, не получавших антибиотики, наибольшие – при назначении курса аминогликозидов (тест Mann-Whitney, таблица). У детей, получавших с составе антибактериальной терапии аминогликозиды,

отмечены существенно более высокие цифры сывороточной мочевины по сравнению с новорожденными, пролеченными другими антибиотиками.

Выявлена тенденция к возрастанию экскреции  $\beta$ 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,  $p=0,05$ ).

Отмечены достоверные различия показателей креатинина сыворотки крови, креатинина мочи, СКФ ( $p=0,001$ ) у новорожденных в зависимости от комбинации антибиотиков с флуконазолом (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.

У детей, получавших антибиотикотерапию, отмечены существенные различия показателей почечного кровотока по сравнению с группой контроля (Mann-Whitney тест, таблица)

Нами отмечена тенденция к ухудшению доплерографических показателей почечного кровотока от обследуемых новорожденных без гипоксии до новорожденных, перенесших в постнатальном периоде гипоксические состояния. (Jonkheere-Terpstra тест). Данные представлены в таблице .

**Таблица - Jonkheere-Terpstra тест показателей почечного кровотока у недоношенных новорожденных в зависимости от перенесенной гипоксии**

Показатель	Vmax	Vmin	RI	PI	S/D	N
Общая артерия правой почки	-0,128 (0,898)	-1,837 (0,066)	2,407 (0,016)	2,336 (0,019)	2,366 (0,018)	61
Сегментарная артерия правой почки	-1,198 (0,231)	-3,242 (0,001)	2,606 (0,009)	2,711 (0,007)	2,769 (0,006)	63
Междолевая артерия правой почки	-0,725 (0,469)	-1,627 (0,104)	1,850 (0,064)	1,873 (0,061)	1,750 (0,080)	60
Дуговая артерия правой почки	0,200 (0,841)	-0,617 (0,537)	1,022 (0,307)	0,943 (0,346)	1,021 (0,307)	50
Общая артерия левой почки	-1,347 (0,178)	-2,287 (0,022)	2,243 (0,025)	2,201 (0,028)	2,059 (0,040)	61
Сегментарная артерия левой почки	-0,324 (0,746)	-2,250 (0,024)	2,676 (0,007)	2,687 (0,007)	2,842 (0,004)	62

Междолевая артерия левой почки	-0,952 (0,341)	-2,235 (0,025)	2,506 (0,012)	2,876 (0,004)	2,319 (0,020)	61
Дуговая артерия левой почки	-0,040 (0,968)	-0,799 (0,424)	2,147 (0,032)	2,096 (0,036)	1,645 (0,100)	50

**\*Данные представлены в виде: ст J-T (P)**

Как видно из данных таблицы 4.3.1, мы получили статистически достоверное ухудшение резистивных показателей почечного кровотока у обследуемых новорожденных, поздний неонатальный период которых осложнялся гипоксией. Увеличение резистивных показателей у недоношенных новорожденных, перенесших гипоксию, свидетельствует об увеличении сосудистого сопротивления почек.

Таким образом, прием антибактериальных препаратов, противогрибковых препаратов, перенесенные гипоксические состояния негативно влияли на почечный кровоток, функцию почек недоношенных новорожденных.

На основании проведенного анализа факторов риска развития лекарственного поражения почек у недоношенных новорожденных [7], а также основываясь на достижениях современной науки [8,9], мы рекомендуем следующие этапы наблюдения за матерью и ребенком.

Первый этап – здоровый образ жизни будущих матерей, планирование семьи.

Второй этап включает своевременную постановку на учет по беременности, выявление очагов инфекции и их санацию для профилактики преждевременных родов, внутриутробной гипоксии плода.

Третий этап – выхаживание в условиях родильного дома, стационара. Включает в себя биохимический скрининг почечной функции, ультразвуковое исследование с доплерографией почечной артерии у недоношенных новорожденных, получающих антибиотики группы аминогликозидов, цефалоспоринов, полусинтетических пенициллинов, противогрибковые препараты; у младенцев перенесших гипоксию на фоне антибактериальной терапии.

Четвертый этап – наблюдение за детьми данной группы в поликлинике. Постановка на учет детей после выписки из стационара, создание базы данных для обеспечения динамического наблюдения. Рекомендована оценка физического, нервно-психического развития детей; биохимический скрининг почечной функции, доплерография почечной артерии через шесть месяцев после проведенной терапии.

Применение данного алгоритма позволит улучшить качество оказания наблюдения за беременными женщинами, диагностировать лекарственное

поражение почек у недоношенных новорожденных на раннем этапе, тем самым предупредив развитие осложнений со стороны почек, а также позволит оптимизировать подходы к динамическому наблюдению за детьми этой группы

### **Выводы:**

1. Низкий социальный статус матерей, никотиновая зависимость перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности являлись причиной внутриутробной гипоксии плода, преждевременных родов, назначения антибактериальных препаратов недоношенным новорожденным в неонатальном периоде.

2. Антибактериальные препараты оказывают негативное влияние на гломерулярную и канальцевую функцию почек недоношенных новорожденных.

3. Определены подходы к динамическому наблюдению за будущими матерями и новорожденными, получавшими в неонатальном периоде нефротоксичные препараты.

### **Литература**

1. Панова Л.Д., Ахмедова Э.Н., Фархутдинов Р.Р., О.Л. Чугунова. Патогенетические основы лекарственных поражений почек в неонатальном периоде. //Педиатрия, 2004, №1, с. 33-39.
2. Fanos V., Dall'Agnola A. Antibiotic treatment of infections in neonates: a review. *Drugs*, 1999, 58 (3), 406-427.
3. Fanos V., Cuzzolin L., Cataldi L. Monitoring nephrotoxicity in neonatal intensive care. //Neonatal Int. Care, 2001, Vol 14, № 4, P 11-15.
4. Ggarella S. Drug-induced renal disease. *Hosp.Pract.*, 1993, 15, 129-140.
5. Сукало А.В., Ткаченко А.К. Некоторые вопросы нефрологии в неонатологии. Учебно-методическое пособие. – Минск, 2002. – 30с.
6. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек у детей. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. 13-36, 50-68, 116-128 (376с).
7. Бомбардинова Е.П., Яцык Г.В. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных. //Русский мед.журнал. – 2000, т.8, №18 (119), с. 74.
8. Маковецкая Г.А., Русакова Н.В. Перспективы развития профилактического направления в нефрологии. *Рос.вестн. перинатологии и педиатрии*. 2003; 3: 43–45.

**9.** Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn / Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G. MacDonald. – 1994. – P. 818-820

**Ассистент 1-й кафедры детских болезней БГМУ**

**Уварова Екатерина Владимировна.**

**Адрес: 220007 г. Минск ул. Сенницкая д51 кв28 тел. +375296356281 [katia\\_u@open.by](mailto:katia_u@open.by)**

Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2012. – № 2.  
– С. 54–58.