

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕФРОПАТИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛГОРИТМА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА НЕДОНОШЕННЫМИ НОВОРОЖДЕННЫМИ

Е.В.Уварова

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

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 получавшими нефротоксичные препараты в неонатальном периоде.

Лекарственно-индуцированное повреждение почек у новорожденных является важной проблемой в педиатрии [1, 2]. Необходимость проведения инфузионной терапии, парентерального питания, внутривенного введения лекарственных средств определяют важность изучения функции почек у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде как одного из органов, обеспечивающих гомеостаз. Особым фактором риска у недоношенных служит еще несовершенная клубочковая и канальцевая функция, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-основного состояния (КОС) и способности к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными [3]. Проявления нефротоксичности, вызванные лекарственными препаратами, абсолютно неспецифичны и оказываются такими же, как и при другой патологии почек. Бедность клинической симптоматики, связанной с лекарственным поражением почек, часто обуславливает позднюю постановку диагноза, что приводит к эволюции острого обратимого поражения в хроническое и потенциально необратимое [4]. Большое значение имеют поиск маркеров ранней диагностики, оценка факторов риска развития лекарственной нефропатии.

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

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 РНПЦ «Мать и дитя» в период с 2005 по 2011 годы.

Группу исследования составили 78 новорожденных (мальчиков – 43, девочек – 35), у которых на основании анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных были показания для проведения терапии антибактериальными препаратами различных групп в соответствии с клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011 г. №81. 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 седьмых 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, особенности 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, 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 [5]. Также определяли размеры правой и левой почек при помощи ультразвукового исследования, доплерографические показатели: V_{max} , V_{min} , коэффициенты RI, PI и SD [6].

Средний возраст родильниц 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 табл. 1.

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

Путем кесарева сечения 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.

В исследуемой группе 9 новорожденных получали комбинацию цефалоспоринов и аминогликозидов (нетромицин, амикацин или гентамицин), общая длительность терапии составила от 11 до 17 дней, медиана – 11. Комбинацию амоксициллина 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).

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

Получены статистически достоверные различия количества назначенных антибиотиков и длительности антибактериальной терапии при попар-

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%)	>0,05
Генитальная инфекционная патология (кольпиты)	23 (29,5%)	2 (11,1%)	<0,05
Сочетанная инфекционная патология (экстрагенитальная, генитальная)	23 (29,5%)	4 (22,2%)	>0,05
ХВГП	61 (78,2%)	9 (50%)	<0,05
Никотиновая, наркотическая зависимость	6 (7,7%)	1 (5,5%)	>0,05
Анемия беременных	6 (7,7%)	3 (16,6%)	>0,05

ном сравнении новорожденных группы исследования, переносивших ХВГП (n=61), и новорожденных, не переносивших внутриутробную гипоксию (n=17) (тест Mann-Whitney).

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 $p=0,006$; $p=0,017$; $p=0,001$; $p=0,003$ для мочевины сыворотки крови, креатинина сыворотки крови, креатинина мочи, СКФ соответственно). Наименьшие значения отмечались у детей контрольной группы, не получавших антибиотики, наибольшие – при назначении курса аминогликозидов (тест Mann-Whitney). У детей, получавших в составе антибактериальной терапии аминогликозиды, отмечены существенно более высокие цифры сывороточной мочевины по сравнению с новорожденными, пролеченными другими антибиотиками.

Нами проанализированы факторы, влиявшие на уровни β_2 -микроглобулина у новорожденных группы исследования. Экскреция β_2 -микроглобулина возрастала с увеличением количества антибактериальных препаратов (тест Jonkheere-Terpstra, $p=0,038$). 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, $p=0,05$).

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, $p < 0,05$). 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 наблюдалось.

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, цефалоспорины + 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.

Выявлен статистически значимый тренд к увеличению экскреции β_2 -микроглобулина с мочой по мере ухудшения кровотока 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.

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 табл. 2.

Как следует из приведенных данных (табл. 2), наблюдается 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 сосудисто-

Таблица 2

Допплерографические показатели почечного кровотока у недоношенных новорожденных в зависимости от наличия гипоксии (Jonkheere-Terpstra тест)

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

го сопротивления почек.

Мы сгруппировали новорожденных группы исследования и группы контроля в зависимости от выраженности нарушения показателей почечного кровотока и предложили шкалу оценки степени нарушения функции почек в зависимости от доплерографического показателя (табл. 3).

Предложенная шкала оценки степени нарушения функции почек может быть использована в работе врачей функциональной диагностики и неонатологов.

Таким образом, прием антибактериальных препаратов, противогрибковых препаратов, перенесенные гипоксические состояния в периоде новорожденности негативно влияют на почечный кровоток, функцию почек недоношенных новорожденных и расцениваются как факторы риска возникновения почечной недостаточности.

На основании проведенного статистического анализа факторов, в результате которых развивалось лекарственное поражение почек у исследуемых недоношенных новорожденных, а также основываясь на достижениях современной науки [7, 8], нами рекомендованы следующие этапы наблюдения за ребенком:

Первый этап включает своевременную поста-

новку на учет женщин по беременности, выявление очагов инфекции и их санацию для профилактики преждевременных родов, внутриутробной гипоксии плода.

Второй этап – выхаживание, лечение в условиях родильного дома, стационара. Недоношенным новорожденным, получающим антибиотики группы аминогликозидов, противогрибковые препараты, а также комбинированную антибактериальную терапию; младенцам, перенесшим гипоксию в неонатальном периоде, предложено комплексное обследование. Оно включает в себя биохимический скрининг почечной функции (определение концентрации креатинина, мочевины, мочевой кислоты, β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче; экскреции β_2 -микроглобулина в виде отношения к креатинину мочи, СКФ по формуле Шварца); ультразвуковое исследование с доплерографией почечной артерии.

Третий этап – наблюдение за детьми данной группы в поликлинике. Постановка на учет детей после выписки из стационара, создание базы данных для обеспечения динамического наблюдения. Рекомендованы периодическое проведение доплерографии почечной артерии той группе новорожденных, у которых регистрировалось измене-

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

ние резистивных показателей в 2 балла по шкале оценки степени нарушения функции почек в зависимости от доплерографического показателя (табл. 3); биохимический скрининг почечной функции при обнаружении нарушений почечного кровотока.

Применение данного алгоритма позволит 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, повысить эффективность оказания медицинской помощи детям.

Выводы:

1. 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 группой недоношенных детей, получавших в неонатальном периоде нефротоксичные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панова, Л.Д. Патогенетические основы лекарственных поражений почек в неонатальном периоде / Л.Д.Панова, Э.Н.Ахмедова, Р.Р.Фархутдинов, О.Л.Чугунова // Педиатрия. – 2004. – №1. – С.33–39.
2. Fanos, V. Antibiotic treatment of infections in

neonates: a review / V.Fanos, A.Dall'Agnola // Drugs. – 1999. – Vol.58, No.3. – P.406–427.

3. Fanos, V. Monitoring nephrotoxicity in neonatal intensive care / V.Fanos, L.Cuzzolin, L.Cataldi // Neonatal Int. Care. – 2001. – Vol.14, No.4. – P.11–15.
4. Ggarella, S. Drug-induced renal disease / S.Ggarella // Hosp.Pract. – 1993. – No.15. – P.129–140.
5. Сукало, А.В. Некоторые вопросы нефрологии в неонатологии. Учебно-методическое пособие / А.В.Сукало, А.К.Ткаченко. – Минск, 2002. – 30 с.
6. Ольхова, Е.Б. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек у детей / Е.Б.Ольхова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. – 376 с.
7. Маковецкая, Г.А. Перспективы развития профилактического направления в нефрологии / Г.А.Маковецкая, Н.В.Русакова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2003. – №3. – С.43–45.
8. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn / G.B.Avery, M.A.Fletcher, M.G.MacDonald. – 1994. – P.818–820.

STATISTICAL ANALYSIS AND EVALUATION OF RISK FACTORS FOR DRUG NEPHROPATHY IN DETERMINING FOLLOW-UP ALGORITHM IN PRETERM INFANTS

E.V.Uvarova

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

Поступила 11.10.2011 г.