

УДК: 616.61-008.6-036-07-084-085.25-053.31
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.13*А.Г. Бабінцева, А.В. Бевцик,
Л.В. Агафонова*Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
(м. Чернівці, Україна)ЗАСТОСУВАННЯ МЕТИЛКСАНТИНІВ
У ПРОФІЛАКТИЦІ РЕНАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ У КРИТИЧНО ХВОРИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме: У роботі представлено результати досліджень ефективності застосування препаратів групи метилксантинів для запобігання тяжкої ренальної дисфункції у критично хворих новонароджених дітей. Ренопротекторний ефект даної терапії зумовлений попередженням аденозин-індукованої ренальної вазоконстрикції, яка виникає за умов кисневого голодування. У більшості досліджень продемонстровано позитивні ефекти препаратів групи метилксантинів у комплексі лікування доношених новонароджених, які народилися у стані асфіксії, у передчасно народжених дітей з проявами респіраторного дистресу, малюків з вродженими та набутими вадами серця тощо. Встановлено позитивні зміни рівня погодинного діурезу та швидкості клубочкової фільтрації, зменшення сироваткових рівнів креатиніну та сечового рівню $\beta 2$ -мікроглобуліну. Необхідно продовжити вивчення клінічної ефективності препаратів групи метилксантинів для попередження гострого пошкодження нирок у неонатальній групі пацієнтів, а також вивчення побічних дій, ранніх та віддалених наслідків.

Ключові слова: новонароджений; ренальна дисфункція; гостре пошкодження нирок; метилксантини; теофілін.

Необхідність удосконалення підходів до надання допомоги пацієнтам відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), які враховують особливості становлення ренальних функцій, є актуальним напрямком досліджень в сучасній неонатології. На сьогодні відсутні уніфіковані міжнародні та національні стандарти профілактики й лікування ниркових пошкоджень у новонароджених дітей з перинатальною патологією. Клінічні дослідження, проведені у неонатальній когорті, переважно спрямовані на удосконалення допомоги дітям, які вже мають прояви гострого пошкодження нирок (ГПН) при критично високому рівні сироваткового креатиніну та/або суттєвому зменшенні рівня погодинного діурезу. Результати катамнестичного спостереження дітей з тяжкою перинатальною патологією свідчать за недостатню ефективність діючих схем лікування щодо попередження ранніх та пізніх наслідків ренальних пошкоджень [1-3].

Пацієнти ВІТН характеризуються значною частотою розвитку полісистемних пошкоджень, універсальною патогенетичною основою яких є гіпоксія [4]. Киснева недостатність спричинює накопичення значної кількості активного метаболіту аденозину, який утворюється внаслідок розпаду аденозинтрифосфату або аденозиндифосфату. Аденозин належить до числа вазоактивних молекул, які мають дилатуючу дію щодо більшості судин, зокрема мезентеріальних, але він одночасно викликає аденозин-триггерну прегломерулярну вазоконстрикцію з обмеженням ниркового кровозабезпечення та є посередником зворотнього тубуло-гломерулярного ефекту (tubulo-glomerular feedback) [5-7].

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що аденозин-індукована ренальна вазоконстрикція може бути попереджена або корегована застосуванням антагоністів аденозинових рецепторів – метилксантинів [8]. Метилксантини (кофеїн, теофілін, амінофілін, еуфілін) традиційно використовують у комплексі лікування дітей та дорослих із захворюваннями респіраторної системи для досягнення ефекту бронходилатації. У неонатальній практиці застосування препаратів кофеїну цитрату, еуфіліну та теофіліну рекомендовано

недоношеним новонародженим з метою профілактики приступів апное, що регламентовано національним клінічним Протоколом надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами (Наказ МОЗ України №484 від 21.08.2008 р.) Але препарати даної групи, зокрема теофілін, демонструють інші механізми дії, важливі для критично хворих пацієнтів, одними з яких є діуретичний та ренопротекторний ефекти. Протекторний ренальний ефект даних препаратів обумовлений двома механізмами дії: блокуванням аденозинових рецепторів низькими дозами та інгібуванням фосфодіестерази IV типу високими дозами [7].

Природні метилксантини кофеїн і теофілін традиційно використовувалися для стимуляції діурезу з середини минулого століття. У чисельних дослідженнях на тваринах і людях був встановлений наступний пріоритет сечогінного ефекту: теофілін > кофеїн > параксантин > теобромін. На тваринних моделях було показано, що теофілін має подібні властивості з вазопресином, інгібуючи фосфодіестеразу на фоні підвищення рівня клітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Крім того, метилксантини викликають підвищення натрійурезу за рахунок пригнічення реабсорбції натрію у проксимальних канальцях, навіть без суттєвих змін швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або ренального кровоплину, шляхом блокування А1-аденозинових рецепторів. Метилксантини інгібують функції котранспорту $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ за рахунок збільшення внутрішньоклітинного цАМФ. Блокування двох патологічних шляхів активації вазоконстрикції амінофіліном/теофіліном призводить до покращення кровозабезпечення нирок та має, відповідно, ренопротекторну дію [5-7].

Питаннями вивчення ефективності використання препаратів групи метилксантинів з ренопротекторною дією займаються дослідники з різних країн світу, але на даний момент залишаються актуальним проведення великих мультицентрових когортних досліджень з визначенням мінімальної профілактичної дози препаратів, терміну та кратності введення, вивченням ранніх та пізніх наслідків, побічних ефектів даної терапії (таблиця).

Таблиця

Літературні джерела щодо використання метилксантинів у новонароджених дітей (2000-2014 р.р.)

Джерело	Препарат, доза	Група дітей	Ефективність	Побічні ефекти	Висновки
Jenik A.G. et al., 200010	Теофілін 8 мг/кг проти плацебо протягом перших 60 хвилин життя	51 доношений новонароджений з проявами асфіксії (24 - основна група, 27 - контрольна група)	Збільшення рівня кліренсу креатиніну та ШКФ, зменшення рівня β2-мікроглобуліну сечі, зменшення частоти ГПН	Не спостерігалися	Рекомендують раннє призначення теофіліну новонародженим з асфіксією
Cattarelli D. et al., 200611	Теофілін 1 мг/кг проти плацебо	24 недоношених новонароджених менше 32 тижнів гестації з респіраторним дистрес-синдромом	Збільшення діурезу та зменшення рівня креатиніну у першу добу життя, зменшення частоти олігоурії. Відсутність різниці рівня креатиніну на 5-ту та 11-ту доби життя.	Не спостерігалися	Раннє призначення теофіліну недоношеним новонародженим з респіраторним дистрес-синдромом покращує ренальні функції у перші 2 доби життя, але немає достатніх доказів щодо рутинного застосування малих доз теофіліну у даній когорти новонароджених
Eslami Z. et al., 200912	Теофілін 5 мг/кг проти плацебо протягом перших 60 хвилин життя	36 доношених новонароджених з проявами тяжкої асфіксії без загальної гіпотермії (17 - основна група, 19 - контрольна група)	Покращення рідинного балансу, зменшення рівня креатиніну, збільшення ШКФ, зменшення частоти ГПН	Не спостерігалися	Рекомендують раннє призначення теофіліну новонародженим з асфіксією
Chong Y.M. et al., 20128	Амінофілін 8 мг/кг негайно після початку загального охолодження	40 доношених новонароджених з проявами асфіксії, у комплексі лікування яких було застосовано гіпотермію (20 – основна група, 20 – контрольна група)	Зменшення рівня бікарбонату у перші 24 години, збільшення ШКФ на 4 добу життя. Відсутність різниці рівня діурезу та креатиніну, тривалості штучної вентиляції легень, ліжко-днів, аномальних значень ЕЕГ, показників смертності.	Збільшення частоти судомного синдрому	Додаткова терапія амінофіліном на фоні загального охолодження призводить до погіршення ниркових функцій та має потенційно негативні неврологічні наслідки, у зв'язку з чим даний вид терапії не є перспективним. Рекомендовано проведення великих рандомізованих досліджень з метою підтвердження або спростування даних положень.
Axelrod D.M. et al., 201416	Амінофілін	31 дитина з вродженими або набутими вадами серця та проявами ГПН	Зменшення рівня креатиніну, збільшення ШКФ, поодинокі діурезу. Незначне збільшення дози фуросеміду на фоні незміненої дози гідрохлортиазиду.	Не спостерігалися	Терапія амінофіліном асоціюється зі значним покращенням ренальної екскреторної функції у дітей-пацієнтів кардіоваскулярних ВІТ.

Міжнародною групою експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes у 2012 році було рекомендовано використання однократної дози теофіліну у доношених новонароджених дітей з асфіксією тяжкого ступеня з метою профілактики розвитку ГПН з рівнем доказовості 2В, але без оголошення конкретної дози та часу введення [9].

У 2000 році групою авторів було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з вивченням ефекту профілактичного призначення теофіліну на ренальні функції у доношених новонароджених з перинатальною асфіксією. Було обстежено 51 новонароджена дитина з проявами асфіксії, з яких 24 дитини отримали одну дозу теофіліну 8 мг/кг (група дослідження) та 27 дітей – плацебо (група контролю) впродовж перших 60 хвилин життя. Групи статистично значимо не відрізнялися за ступенем тяжкості асфіксії, неврологічних проявів та поліорганичних пошкоджень. Результати дослідження показали, що при профілактичному застосуванні теофіліну, порівняно з використанням плацебо, відмічалася статистично значимо менша частота ниркової дисфункції у новонароджених (17% проти 55%), збільшення рівня

кліренсу креатиніну (21,84±7,96 проти 6,42±4,16) та ШКФ за формулою Шварца, а також менший рівень β2-мікроглобуліну у сечі (5,01±2,3 мг/л проти 11,5±7,1 мг/л). Автори зробили висновок, що профілактичне раннє призначення теофіліну призводить до зменшення тяжкості ренальної дисфункції у доношених новонароджених з проявами асфіксії [10].

Також на користь теофіліну свідчило проведенне рандомізоване подвійне плацебо-контрольоване дослідження під керівництвом Cattarelli D.(2006), у якому прийняли участь 50 недоношених немовлят з терміном гестації яких ≤32 тижнів, які потребували штучної вентиляції легень. Новонароджені отримували дозу теофіліну 1 мг/кг або плацебо протягом трьох днів. На першій добі життя у пацієнтів, які отримували теофілін, діурез був значно вищий (2,4±0,9 мл/кг/год) порівняно з плацебо (1,6±1,0 мл/кг/год), p=0,023. Частота розвитку олігоанурії була значно нижчою (5%) у немовлят, яким вводився теофілін, ніж у групі плацебо (33%), а концентрація СКр через 24 години після першого уведення теофіліну становила 0,76±0,23 мг/дл, тоді як у групі плацебо – 1,0±0,41 мг/дл, p=0,025.

Встановлені результати показали, що у недоношених дітей з респіраторним дистрес-синдромом раннє введення теофіліну покращує роботу нирок протягом перших двох діб життя [11].

У ряді досліджень за участю дітей з перинатальною асфіксією без загальної гіпотермії також була показано ефективність теофіліну у запобіганні або зменшенні ознак гострої ниркової недостатності при асфіксії. Було обстежено 36 доношених новонароджених з проявами тяжкої асфіксії, які розподілені на 2 групи: отримували внутрішньовенно разову дозу або теофіліну (5 мг/кг; n=17) або плацебо (n=19) протягом перших 60 хвилин життя. Результати досліджень показали, що у першу добу життя 24-годинний баланс рідини був більш позитивним у немовлят, які отримували плацебо, порівняно з новонародженими, яким було призначено теофілін. Але, протягом наступних кількох днів, зміни в балансі рідини були більш сприятливі в групі теофіліну. Значно більш високі рівні креатиніну сироватки крові були зареєстровані в групі плацебо на третю добу життя. Тяжка ниркова дисфункція була присутня у 2-х немовлят із групи теофіліну (11,7%) та у 8 (42,1%) – у контрольній групі. ШКФ була значно збільшена в групі теофіліну. Таким чином, автори рекомендують застосовувати раннє призначення теофіліну новонародженим з асфіксією, що позитивно впливає на становлення ниркових функцій [12].

У 2011 році у базі The Cochrane Library було представлено результати систематичного огляду досліджень щодо застосування діуретиків у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом. Одне з представлених досліджень було спрямовано на вивчення ефективності застосування теофіліну, який достовірно зменшував ризик розвитку оліго-анурії та транзиторно покращував ренальні функції, але не мав значні довготривалі позитивні наслідки. Автори прийшли до висновку, що на даний момент немає достатніх доказів щодо рутинного застосування малих доз теофіліну у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом [13].

Pongmesa T. та співав. (2012) провели мета-аналіз результатів досліджень щодо ефективності теофіліну у запобіганні порушень функцій нирок у новонароджених з перинатальною асфіксією. Систематичний пошук проводився за допомогою наступних електронних баз даних: PubMed, Science Direct, Cochrane Library, Wiley Online Library до лютого 2012 року. Також було розглянуто бібліографію отриманих досліджень. У пошук були включені ключові слова: теофілін, асфіксія, ниркова дисфункція, ниркова недостатність, новонароджений, рандомізоване контрольоване дослідження. Дослідження якості оцінювали за шкалою Jadad. Дані були проаналізовані за допомогою Review Manager (RevMan) version 5.1.4. Загальна кількість пацієнтів, включених у 5 досліджень щодо впливу теофіліну на рівень сироваткового креатиніну (СКр) та ШКФ, були 247 та 127 відповідно. Встановлено, що теофілін значно знижує рівень СКр та значно підвищує ШКФ, що вказує про сприятливий вплив на ниркові функції у новонароджених з асфіксією. Але автори рекомендують продовжити проведення мета-аналізу наступних джерел інформації для перевірки даних висновків [14].

Chong Y.M. та співав. (2012) провели рандомізоване дослідження ефективності використання амінофіліну у комплексі лікування постасфіктичних новонароджених на фоні загального охолодження. Було обстежено 40 новонароджених з асфіксією, у комплекс-

сі лікування яких було застосовано гіпотермію, з яких 20 дітям призначали однократне введення амінофіліну у дозі 8 мг/кг внутрішньовенно негайно після початку охолодження. Групи обстеження не відрізнялися за демографічними показниками та ступенем тяжкості перинатальної патології. Результати дослідження показали достовірну різницю рівня бікарбонату у перші 24 години життя (0,39 мEq проти 3,28 мEq у групі контролю, p=0,034) при відсутності достовірної різниці тривалості штучної вентиляції легень, ліжко-днів, аномальних значень магнітно-резонансної томографії та електроенцефалографії, комбінованих показників смертності. Аналіз ренальних функцій не виявив достовірної різниці щодо рівня погодинного діурезу та рівня СКр між групами дослідження. Але рівень ШКФ на четверту добу охолодження та подальшого зігрівання була значно вища у групі контролю. Крім того, призначення амінофіліну було поєднано з більш високою частотою судомного синдрому. Таким чином, автори даного дослідження зробили висновок, що додаткова терапія амінофіліном на фоні загального охолодження призводить до погіршення ниркових функцій та має потенційно негативні неврологічні наслідки, у зв'язку з чим даний вид терапії не є перспективним. Водночас, автори наголошують увагу на необхідності проведення великих рандомізованих досліджень з метою підтвердження або спростування даних положень [8].

Al-Wassia H. та співав. (2013) провели систематичний огляд та мета-аналіз рандомізованих контрольованих випробувань щодо порівняння профілактичного застосування теофіліну проти плацебо у доношених новонароджених після перинатальної асфіксії. Було включено 4 рандомізованих контрольованих дослідження за участю 197 немовлят. Порівняно з плацебо, профілактичне введення теофіліну було пов'язано зі значним зниженням числа випадків тяжкої ниркової дисфункції (відносний ризик склав 0,38 (95% довірчий інтервал від 0,25 до 0,57; p<0,001). Однак автори наполягають на необхідності продовження досліджень з клінічного використання теофіліну, оскільки відсутні дані щодо довгострокових наслідків на функції нирок та нервовий розвиток, а також визначення дії теофіліну з точки зору побічних ефектів [15].

Axelrod D.M. та співав. (2014) провели одноцентрове ретроспективне когортне дослідження щодо встановлення ефективності амінофіліну з метою покращення кліренсу креатиніну та діурезу у дітей з ГПН при набутих та вроджених вадах серця. У ході дослідження тридцять один пацієнт отримав 52 курси амінофіліну після консультацій дитячого нефролога. Протягом семи діб СКр знизився з 1,13±0,91 мг/дл до 0,87±0,83 мг/дл, p<0,001; ШКФ збільшилася з 50,0±30,0 мл/хв/1,73 м² до 70,6±58,1 мл/хв/1,73 м², p<0,001; середній добовий діурез збільшився на 0,22 мл/кг/год, p<0,001). Незважаючи на те, що середня доза фуросеміду дещо збільшилась (0,12 мг/кг/добу, p=0,01), дозування гідрохлоротиазиду протягом досліджуваного періоду суттєво не змінилося. Не було жодних ускладнень, пов'язаних із введенням амінофіліну. Автори дійшли висновку, що терапія амінофіліном може бути пов'язана з суттєвим покращенням екскреторної функції нирок у дітей, які мають олігоурічний тип ГПН при серцево-судинній патології. Але необхідно проводити перспективні дослідження для підтвердження профілю безпеки даного лікування [16].

Новітні дані щодо патофізіології ГПН у гіпоксич-

них новонароджених та терапевтичної ефективності метилксантинів у лікуванні даних пацієнтів представлені в огляді Sathe K.P. та співав. (2015). Автори вивчили наявну літературу з рандомізованих контрольованих досліджень, що оцінюють ефективність метилксантинів у запобіганні гострої олігоурічної ниркової недостатності. Автори зробили висновки, що метилксантини при використанні у новонароджених з гіпоксією, мабуть, запобігають олігоурічній нирковій недостатності. Їх використання пов'язано зі збільшенням натрійурезу та діурезу в перші години життя у пацієнтів групи ризику та покращенням наслідків. Розвиток побічних ефектів препарату можуть бути попереджені шляхом ретельного відбору пацієнтів та здійснення моніторингу рівня препарату [17].

У 2016 році опубліковано результати рандомізованого дослідження типу «плацебо-контроль» щодо ефективності профілактичного однократного застосування теофіліну у дозі 5 мг/кг у доношених новонароджених дітей з перинатальною асфіксією. Автори продемонстрували позитивний ефект одноразової дози теофіліну на частоту формування ГПН (15,0% проти 49,0%), менший рівень СКр на третю добу життя ($0,83 \pm 0,35$ мг/дл проти $1,47 \pm 0,61$ мг/дл) та меншу частоту розвитку олігоурії (27,0% проти 59,0%), гематурії та протеїнурії. Жодного ускладнення не було задокументовано. Але дітям обох груп не проведено лікувальну гіпотермію, а також у дослідженні не вивчено довготривалих наслідків, особливо вплив на становлення неврологічних функцій [18].

Askenazi D. (2016) наголошує на необхідність прове-

дення великих потужних мультицентрових досліджень щодо вивчення клінічної ефективності застосування метилксантинів для запобігання формуванню ГПН у новонароджених дітей у контексті сучасних діючих стандартів неонатальної допомоги, особливо за умов застосування лікувальної краніо-церебральної та/або загальної гіпотермії; необхідність вивчення ранніх та пізніх наслідків, а саме, виживання, виникнення хронічної ниркової недостатності та неврологічної патології [19].

Таким чином, одним з патогенетично обумовлених напрямків профілактики формування тяжкої ренальної дисфункції у критично хворих новонароджених дітей є застосування препаратів групи метилксантинів, дія яких спрямована на попередження аденозиніндукованої ренальної вазоконстрикції. Результати систематичних оглядів, мета-аналізів рандомізованих контрольованих випробувань та окремих досліджень показали позитивні ренопротекторні ефекти препаратів даної групи у комплексі лікування доношених новонароджених, які народилися у стані асфіксії, у тому числі, у комплексі терапії яких застосовано лікувальну гіпотермію; передчасно народжених дітей з проявами респіраторного дистресу; малюків з вродженими та набутими вадами серця тощо. Слід зауважити, що дослідження різняться як за характеристиками клінічних груп, так і за вибором препарату, дозами та часом їх призначення. Це зумовлює необхідність продовження досліджень, спрямованих на вивчення клінічної ефективності та безпечності застосування метилксантинів у пацієнтів ВІТН, а також визначення ранніх та віддалених наслідків даної терапії.

Література

1. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin: Springer; 2016. 2730 p. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0
2. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184-94. doi:https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30069-X
3. Kriplani DS, Sethna CB, Leisman DE, Schneider JB. Acute kidney injury in Neonates in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 16];17(4):e159-64. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/wk/pcc/2016/00000017/00000004/art00004?crawler=true> doi: 10.1097/PCC.0000000000000668.
4. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(2):161-6. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283423e51
5. Chen JF, Eltzschig HK, Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(4):265-86. doi: 10.1038/nrd3955
6. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the Kidney. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;200:391-421. doi: 10.1007/978-3-642-13443-2_15
7. Tamburro RF, Thomas NJ, Ceneviva GD, Dettorre MD, Brummel GL, Lucking SE. A prospective assessment of the effect of aminophylline therapy on urine output and inflammation in critically ill children. *Front Pediatr*. 2014;2:59. doi: 10.3389/fped.2014.00059
8. Chong YM, Vergales B, Reynolds J, Thibeau S, Lunyong V, Zanelli S, et al. Matched comparison study of whole body cooling therapy with and without a single dose of aminophylline for improved renal function. *e-Journal of Neonatology Research*. 2012;2(4):173-80.
9. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdum EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.1
10. Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, Ramirez JA, Vain N, Armadans M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics* [Internet]. 2000 [cited 2018 Sep 23];105(4):E45. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/105/4/e45.full.pdf>
11. Cattarelli D, Spandrio M, Gasparoni A, Bottino R, Offer C, Chirico G. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2006 [cited 2018 Oct 15];91(2):F80-4. Available from: <https://fn.bmj.com/content/91/2/F80> doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2005.073650>.
12. Eslami Z, Shajari A, Kheirandish M, Heidary A. Theophylline for prevention of kidney dysfunction in neonates with severe asphyxia. *Iran J Kidney Dis*. 2009;3(4):222-6.
13. Stewart A, Brion LP, Soll R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 15];7(12):001454. Available from: <https://kopernio.com/viewer?doi=10.1002/14651858.CD001454.pub3&route=6> doi: 10.1002/14651858.CD001454.pub3. Pongmesa T, Poolsup N, Sirirattapanong K, Jitareerat S, Lertsasatid Y. Meta-analysis of the effects of theophylline on kidney function in neonates with perinatal asphyxia. In: *ISPOR 5th Asia-Pacific Conference*; 2012 Sep 2-4; Taipei (Taiwan, Republic of China). *Value in Health* [Internet]. 2012 [cited 2017 Sep 18];15:A640. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01937-7/pdfdoi:10.1016/j.jval.2012.08.224](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01937-7/pdfdoi:10.1016/j.jval.2012.08.224)
14. Pongmesa T, Poolsup N, Sirirattapanong K, Jitareerat S, Lertsasatid Y. Meta-analysis of the effects of theophylline on kidney function in neonates with perinatal asphyxia. In: *ISPOR 5th Asia-Pacific Conference*; 2012 Sep 2-4; Taipei (Taiwan, Republic of China). *Value in Health* [Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 18];15:A640. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01937-7/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01937-7/pdf) doi: 10.1016/j.jval.2012.08.224
15. Al-Wassia H, Alshaikh B, Sauve R. Prophylactic theophylline for the prevention of severe renal dysfunction in term and post-term neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Perinatol*. 2013;33(4):271-7. doi: 10.1038/jp.2012.97.
16. Axelrod DM, Anglemeyer AT, Sherman-Levine SF, Zhu A, Grimm PC, Roth SJ, et al. Initial experience using aminophylline to improve renal dysfunction in the pediatric cardiovascular ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(1):21-7. doi: 10.1097/01.pcc.0000436473.12082.2f.
17. Raina A, Pandita A, Harish R, Yachha M, Jamwal A. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr* [Internet]. 2016 [cited 2017 Dec 15];105(10):e448-51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apa.13469> doi: 10.1111/apa.13469
18. Raina A, Pandita A, Harish R, Yachha M, Jamwal A. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 15];105(10):e448-51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apa.13469> doi: 10.1111/apa.13469.

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛКСАНТИНОВ
ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕНАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У КРИТИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

А.Г. Бабинцева, А.В. Бевцык, Л.В. Агафонова

**Высшее государственное учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет»
(г. Черновцы, Украина)**

Резюме. В работе представлены результаты исследований эффективности применения препаратов группы метилксантинов для предотвращения тяжелой ренальной дисфункции у критически больных новорожденных детей. Ренопротекторный эффект данной терапии обусловлен предотвращением аденозин-индуцированной ренальной вазоконстрикции, которая возникает при кислородном голодании. В большинстве исследований продемонстрированы положительные эффекты препаратов группы метилксантинов в комплексе лечения доношенных новорожденных, которые родились в состоянии асфиксии, у преждевременно рожденных детей с проявлениями респираторного дистресса, детей с врожденными и приобретенными пороками сердца. Установлены позитивные изменения уровня почасового диуреза и скорости клубочковой фильтрации, уменьшение сывороточных уровней креатинина и мочевого уровня β 2-микроглобулина. Необходимо продолжить изучение клинической эффективности препаратов группы метилксантинов для предупреждения острого повреждения почек у неонатальной группы пациентов, а также побочных действий, ранних и отдаленных последствий.

Ключевые слова: новорожденный; ренальная дисфункция; острое повреждение почек; метилксантины; теофиллин.

Контактна інформація:

Бабинцева Анастасія Геннадівна - кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38 (050) 6662230.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

Контактная информация:

Бабинцева Анастасия Геннадиевна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г. Черновцы, Украина).

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58002, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 6662230.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>

**ADMINISTRATION
OF METHYLXANTHINES
IN PREVENTION OF RENAL DYSFUNCTION IN
CRITICALLY ILL NEONATES
(LITERARY REVIEW)**

A.G. Babintseva, A.V. Bevtzyk, L.V. Agafonova

**Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University»
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. The study presents the results of investigation concerning the effective administration of drugs from methylxanthine group to prevent severe renal dysfunction in critically ill neonates. Renal protective effect of the therapy is provided by prevention of adenosine-induced renal vasoconstriction occurring under conditions of oxygen lack. The majority of studies demonstrate positive effects of the drugs from methylxanthine group in a comprehensive treatment of term neonates born with asphyxia, preterm neonates with respiratory distress syndrome signs, and those with congenital and acquired heart defects. Positive changes in hourly urine output and glomerular filtration rate are determined. Creatinine serum levels and β 2-microglobulin level in urine decrease. Clinical efficacy of the drugs from methylxanthine group should be further investigated in order to prevent acute renal damage in neonatal group of patients as well as to find out side effects, early and remote consequences.

Key words: Neonate; Renal Dysfunction; Acute Renal Damage; Methylxanthine; Theophylline.

Contact Information:

Anastasiya Babintseva – PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +38 (050) 6662230.

e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017>