

УДК 616.61-001-053.31:618.3-071-08

А.Г. Бабінцева

Роль терапевтичних втручань у формуванні гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):122-127; doi 10.15574/PP.2016.66.122

Мета — вивчити асоціації між характером терапевтичних втручань і формуванням гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із тяжкою перинатальною патологією в ранньому неонатальному періоді.

Пацієнти та методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 95 доношених новонароджених із клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, у 65 з яких спостерігалися порушення функціонального стану нирок, у 30 — гостре пошкодження нирок. Для визначення зв'язку між характером терапевтичних втручань та розвитком гострого пошкодження нирок проведено логістичний регресійний аналіз із розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Результати. Встановлено, що постнатальними факторами, які поглиблюють ренальну дисфункцію та підвищують ризик формування гострого пошкодження нирок у критично хворих доношених дітей, є використання оксигенотерапії вільним потоком (ВШ 3,13; 95% ДІ 1,059–9,225, $p<0,05$), петльових діуретиків (ВШ 15,8; 95% ДІ 4,035–61,901, $p<0,05$), препаратів з інотропною дією (ВШ 9,0; 95% ДІ 3,187–25,41, $p<0,05$), протисудомних засобів (ВШ 17,38; 95% ДІ 3,818–79,117, $p<0,05$), свіжозамороженої плазми (ВШ 5,14; 95% ДІ 1,548–17,09) на тлі застосування вентиляційної підтримки та комбінованої антибіотикотерапії. Доношені новонароджені з проявами гострого порушення нирок, порівняно з дітьми з проявами порушень функціонального стану нирок на тлі тяжкої перинатальної патології, мають статистично значуще більш високу середню оцінку за Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System впродовж раннього неонатального періоду (відповідно 15,1 \pm 3,2 балу та 11,3 \pm 2,84 балу, $p<0,05$).

Висновки. Застосування терапевтичних втручань поглиблює несприятливі ефекти гіпоксичного пошкодження нирок і підвищує ризик формування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією, що пов'язано з оксидативним стресом, порушеннями центральних і периферичних гемодинамічних механізмів, безпосереднім пошкодженням клітин гломерулярної мембрани та каналцевого нефротелію.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, доношені новонароджені діти, штучна вентиляція легенів, оксигенотерапія, інотропи, аміноглікозиди, діуретики.

Вступ

Новонароджені діти з тяжкою перинатальною патологією мають клініко-параклінічні прояви пошкодження усіх основних систем органів (дихальної, серцево-судинної, нервової, гастроінтестинальної, ниркової тощо). Це зумовлює необхідність призначення комплексних лікувальних заходів, які іноді є «агресивними» та потенційно токсичними, особливо для морфофункціонально незрілого організму новонародженої дитини [6, 9, 10, 13]. Однією з мішеней, які зазнають токсичного впливу медикаментозного навантаження, є основний екскреторний орган — нирки. Підвищена чутливість нирок до токсичного пошкодження медикаментами зумовлена відносно високим нирковим кровотоком, який становить 25% від серцевого викиду, превалюванням ренальної екскреції для більшості ліків, великою капілярною площею та суттєвою метаболічною активністю [9, 12]. Використання багатьох терапевтичних заходів може поглиблювати негативні ефекти гіпоксії, тяжких інфекційних процесів, шоку, синдрому поліорганної невідповідності на функціонування нирок у дітей даної когорти, особливо на тлі призначення комбінації декількох потенційно нефротоксичних препаратів.

Для новонароджених найбільш високу нефротоксичність мають антибактеріальні засоби, особливо групи аміноглікозидів (гентаміцин, амікацин, нетилміцин), глікопептидів (ванкоміцин), цефалоспоринів (цефотаксим), карбапенемів (іміпенем); протигрибкові (амфотерицин В); нестероїдні протизапальні препарати (індометацин, ібупрофен); сечогінні препарати (фуросемід) [3, 9, 10].

Розроблено рекомендації з попередження медикаментозно-індукованих ренальних пошкоджень [9], основними з яких є запобігання використанню нефротоксичних медикаментів при наявності альтернативи, призначення

найменш нефротоксичних поєднань, застосування коректних доз і проведення моніторингу ліків, обмеження тривалості лікування, застосування режиму однократного введення аміноглікозидів, проведення адекватної гідратації, відмова від використання салуретиків на фоні введення аміноглікозидів, а також динамічний лабораторний контроль функцій нирок [2, 9, 11].

Мета роботи — вивчити асоціації між характером терапевтичних втручань і формуванням гострого пошкодження нирок (ГПН) у доношених новонароджених із тяжкою перинатальною патологією в ранньому неонатальному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 95 доношених новонароджених із клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, з них у 65 спостерігалися порушення функціонального стану нирок (I група), у 30 — було діагностовано ГПН (II група). Дослідження здійснено на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених Чернівецьких міських комунальних медичних установ «Клінічні пологові будинки № 1 та № 2» за період 2013–2015 роки. Діти обстежені після отримання письмової згоди батьків із дотриманням основних етичних принципів проведення наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету.

Встановлення тяжкості перинатальної патології проведено з використанням шкали гострої фізіології новонароджених — Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE) [14]. Критеріями відбору до груп дослідження була максимальна оцінка більше 15 балів за шкалою SNAPPE під час перебування у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

Для вивчення характеру соматичної та акушерської патології в матерів дітей груп обстеження, а також особливостей перебігу гестаційного періоду та пологів проведено ретроспективний аналіз обмінних карт вагітних (Ф№113/о) та історій пологів (Ф№096/о).

Клінічне обстеження новонароджених здійснено за загальноприйнятою методикою з оцінкою стану гострої постнатальної адаптації за шкалою Апгар і визначенням клінічних симптомів перинатальної патології, а також проявів ниркової дисфункції.

Діагностика ГПН у новонароджених проведена за рекомендаціями міжнародної групи експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes з модифікацією J.G. Jetton та D.J. Askenazi з урахуванням двох критеріїв: збільшення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 год., та/або рівня щоденного діурезу менше 0,5 мл/кг/год. протягом 6 год. [13].

Комплексна оцінка терапевтичних втручань здійснена за допомогою неонатальної шкали Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) [14].

Для статистичного аналізу результатів використано програми Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010) та MedCalc Software Version 16.1. За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро–Уїлка $>0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t -критерію Стьюдента. Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера. Різниця параметрів вважалася статистично значущою при $p < 0,05$. Для визначення зв'язку між факторами терапевтичних втручань та розвитком ГПН у хворих доношених новонароджених проведено логістичний регресійний аналіз із розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Результати вважалися статистично значущими, якщо значення ДІ не містили 1.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних обмінних карт та історій пологів у матерів показав, що новонароджені обох груп обстеження розвивалися на тлі комплексної соматичної та гінекологічної патології, обтяженого акушерського анамнезу, а також ускладненого перебігу антенатального та інтранатального періодів. Так, захворювання сечовидільної системи діагностувалися у 16 (24,6%) жінок I групи та у 14 (46,7%) жінок II групи, $p < 0,05$; ендокринної системи — відповідно у 21 (32,3%) жінки та у 10 (33,3%) жінок, $p > 0,05$; серцево-судинної системи — відповідно у 16 (24,6%) жінок та у 3 (10,0%) жінок, $p > 0,05$; шлунково-кишкового тракту — відповідно у 7 (10,8%) жінок I та у 7 (23,3%) жінок, $p > 0,05$; запальні гінекологічні процеси — відповідно у 12 (18,5%) жінок та у 3 (10,0%) жінок, $p > 0,05$. Обтяжений акушерський анамнез спостерігався у 25 (38,4%) матерів I групи та у 18 (60,0%) матерів II групи, $p < 0,05$.

Перебіг гестаційного періоду був ускладнений загрозою самовільного викидню й передчасних пологів у 40 (61,5%) вагітних I групи та у 23 (76,7%) вагітних II групи, $p > 0,05$; анемією — відповідно у 32 (49,2%) жінок та у 13 (43,3%) жінок, $p > 0,05$; преєклампсією — відповідно у 7 (10,8%) жінок та в 1 (3,3%) жінки, $p > 0,05$. Шляхом кесаревого розтину за ургентними показаннями народилося 19 (29,2%) дітей I групи та 10 (33,3%) дітей II групи, $p > 0,05$.

Інтранатальний період був ускладнений дистресом плода, що загрожував життю, у 36,9% пологів I групи та

у 50,0% пологів II групи, $p > 0,05$; передчасним розривом навколоплідних вод — відповідно у 15,4% та у 26,7% випадків, $p > 0,05$; обвиттям пуповиною навколо шиї та тулуба плода — відповідно у 9,2% та у 20,0%, проведенням вакуум-екстракції — відповідно у 10,8% та у 3,3%. Вилиття меконіальних навколоплідних вод спостерігалось у 41,5% та у 43,3% пологів відповідно до груп дослідження, $p > 0,05$.

Оцінка антропометричних і гендерних показників новонароджених показала, що групи обстеження були репрезентативними. Так, середня маса тіла при народженні в дітей I групи становила $3353,0 \pm 496,03$ г; у новонароджених II групи — $3411,0 \pm 409,0$ г, $p > 0,05$. Середня довжина тіла дітей становила відповідно $53,3 \pm 2,53$ см та $53,5 \pm 2,27$ см, $p > 0,05$. Хлопчики превалювали в усіх групах обстеження — відповідно 44 (67,7%) та 19 (70,0%) дітей.

Результати клінічного обстеження дітей при народженні показали наявність порушень процесів гострої адаптації приблизно в половині новонароджених дітей з тяжкими порушеннями періоду постнатальної адаптації. Так, на 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали відмічалася у 6 (9,2%) дітей I групи та у 5 (16,7%) дітей II групи, $p > 0,05$; 4–6 балів — відповідно у 35 (56,0%) дітей та у 12 (40,0%) дітей, $p > 0,05$. На 5-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали відмічалася у 4 (6,2%) дітей I групи та у 5 (16,7%) дітей II групи, $p < 0,05$; 4–6 балів — відповідно у 29 (44,6%) та у 7 (23,3%), $p > 0,05$. Слід зазначити, що 23 (35,3%) дитини I групи та 12 (40,0%) дітей II групи народилися із задовільною оцінкою за шкалою Апгар, але їхній стан погіршився протягом перших години життя за рахунок поглиблення соматичної та/або неврологічної симптоматики.

Структура основної перинатальної патології в новонароджених груп порівняння була представлена асфіксією тяжкого ступеня у 3,1% випадків I групи та у 6,7% випадків II групи ($p > 0,05$), асфіксією помірнього ступеня — відповідно у 16,9% та 10,0% ($p > 0,05$), синдромом аспірації меконію — відповідно у 6,2% та 3,3% ($p > 0,05$), поєднанням асфіксії тяжкого ступеня та аспірації меконію — відповідно у 3,1% та 6,7% ($p > 0,05$), поєднанням асфіксії помірнього ступеня та аспірації меконію — відповідно у 18,5% та 10,0% ($p < 0,05$), набряком мозку — відповідно у 24,6% та 26,7% ($p > 0,05$), неонатальною енцефалопатією — відповідно у 23,1% та 26,7% ($p > 0,05$), синдромом дихальних розладів — відповідно у 4,6% та 10,0% ($p < 0,05$).

Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці щодо частоти нозологічних форм захворювань між порівнюваними групами, у доношених дітей з ГПН встановлено більш виражений ступінь тяжкості перинатальної патології, зокрема, клінічні прояви поліорганного ушкодження. Так, перебіг основного захворювання був ускладнений розвитком артеріальної гіпотензії у 32,3% пацієнтів I групи та у 66,7% осіб II групи ($p < 0,05$), розладами мікроциркуляції, які характеризувалися позитивним симптомом «білої плями», — відповідно у 23,1% та 70,0% ($p < 0,05$), гастроінтестинальними розладами — відповідно у 36,9% та 66,7% ($p < 0,05$), геморагічним синдромом — відповідно у 7,7% та 30% ($p < 0,05$). Порушення функціонування нервової системи у вигляді судомного синдрому спостерігалось у 10,8% осіб I групи та 40,0% осіб II групи ($p < 0,05$).

За існуючими рекомендаціями [13], діагноз ГПН у 10 (33,3%) дітей II групи встановлювався на основі збільшення рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 26,5 мкмоль/л протягом послідовних двох досліджень, проведених через 48 год., у 7 (23,4%) дітей — рівня щоденного діурезу менше 0,5 мл/кг/год. протягом 6 год.,

Таблиця

Частота проведення потенційно нефротоксичних заходів терапевтичного втручання у дітей груп обстеження, n (%)

Характер терапевтичного втручання	IIA група (n=65)	IIB група (n=30)
Штучна вентиляція легень	63 (96,9)	29 (96,7)
СДППТ	2 (3,1)	1 (3,3)
Оксигенотерапія вільним потоком	40 (61,5)	25 (83,3) *
Інотропні препарати	20 (30,8)	24 (80,0) *
Добутамін 5 мкг/кг/хв.	20 (30,8)	15 (50,0)
Добутамін 10 мкг/кг/хв.	-	4 (13,3) *
Дофамін 5 мкг/кг/хв.	-	2 (6,7)
Дофамін 10 мкг/кг/хв.	-	3 (10) *
Гормони (дексаметазон)	-	1 (3,3)
Сечогінні препарати (лазіко/фуросемід)	3 (4,6)	13 (43,3) *
Протисудомні препарати / Нейроплегіки	29 (44,6)	28 (93,3) *
Сібазон	14 (21,5)	15 (50) *
Тіопентал	4 (6,2)	5 (16,7)
Натрію оксидбутират	11 (16,9)	8 (26,7)
Цефотаксим	13 (20)	11 (36,7)
Амікацин / гентаміцин	65 (100,0)	30 (100,0)
Адаптована суміш амінокислот	65 (100,0)	30 (100,0)
Свіжозаморожена плазма	5 (7,7)	9 (30) *
Еритроцити	-	2 (6,7)

Примітка: * – рівень значущості різниці показників між I та II групами, $p < 0,05$.

у 13 (43,3%) дітей – поєднання обох критеріїв. Результати нашого дослідження підтверджують дані інших авторів про достатню високу частоту розвитку неолігоуричного типу ГПН у новонароджених дітей, що часто призводить до пізньої діагностики даного стану, неадекватної корекції лікування та високої смертності в ранньому неонатальному періоді [13].

Усі діти обох груп обстеження виходжувалися у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених за умов дотримання охоронного режиму, отримували інфузійну терапію глюкозо-сольовими розчинами для покриття фізіологічних потреб і патологічних втрат рідини, часткове парентеральне живлення, комплексну антибіотикотерапію, ентеральне живлення зідженним молоком за умов збереження толерантності до їжі. У таблиці наведено частоту проведення заходів терапевтичного втручання, які мають потенційно нефротоксичні ефекти, у групах обстеження.

Аналіз представлених факторів показав, що всі новонароджені діти обох груп обстеження потребували проведення вентиляційної підтримки в режимі інвазивної тригерної штучної вентиляції легень (ШВЛ) або самостійного дихання з позитивним тиском наприкінці видиху (СДППТ) через назальні канюлі. Застосовуючи вказаний тип терапевтичного втручання, з одного боку, проводиться протекція життєво важливих систем органів (дихальної, серцевої, нервової тощо), але, з іншого боку, це може призводити до суттєвих порушень гемодинамічних процесів та, як наслідок, до розладів ниркового кровотоку. У роботі [6] показано статистично значущі зв'язки між типом і параметрами вентиляційної підтримки та показниками, які характеризують взаємовідносини в системі «гемодинаміка – нирки», у доношених та передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.

Результати логістичного регресійного аналізу засвідчили, що шанси формування ГПН у хворих новонародже-

них статистично значуще збільшуються при використанні оксигенотерапії вільним потоком до переведення дитини на ШВЛ (ВШ 3,13 при 95% ДІ 1,059–9,225, $p < 0,05$). Негативні наслідки неконтрольованої кисневої терапії пов'язані з розвитком патологічного оксидативного стресу, накопиченням значної кількості активних форм кисню, які спричиняють руйнування фосфоліпідних і білкових складових клітинних мембран, структурну деградацію білків-ферментів і запуск процесів некрозу та/або апоптозу. Клітинами-мішенями для кисневих радикалів можуть стати як недостатньо структурно та функціонально зрілі клітини гломерулярної мембрани, так і канальцевий нирковий епітелій у критично хворих новонароджених дітей [9].

Формування ГПН у доношених дітей з клінічними проявами тяжкої пренатальної патології пов'язане з використанням інотропної підтримки (ВШ 9,0 при 95% ДІ 3,187–25,41, $p < 0,05$). При цьому в новонароджених II групи, порівняно з дітьми I групи, статистично значуще частіше вводилися високі дози добутаміну та дофаміну. За даними літератури, основні ефекти добутаміну пов'язані з вибірковою стимуляцією β_1 -адренергічних рецепторів, а також слабкою синергічною дією на β_2 - та α -адренорецептори. Його ефекти проявляються у поліпшенні скорочувальної функції шлуночків серця, що супроводжується пониженням тиску в судинах малого кола кровообігу, центрального венозного тиску, тиску у правому та лівому передсердях при відсутності негативного впливу на баланс кисню в міокарді [1, 5]. Функція нирок поліпшується внаслідок збільшення серцевого викиду та вторинного збільшення ренальної перфузії. Але препарат має позитивну інотропну активність при відсутності вазопресорної дії, що може призводити до розвитку системної гіпотензії та значної тахікардії, особливо на фоні гіповолемії, та перерозподілу крові з внутрішніх органів до скелетних м'язів зі зменшенням ренального кровотоку [1].

Допамін (дофамін) є природним попередником норадреналіну та має дозозалежний вплив на α - та β -адренергічні рецептори за рахунок вивільнення норадреналіну з гранулярних пресинаптичних депо. Вважалося, що у «нирковій» дозі 2–4 мкг/кг/хв. проходить переважно активація дофамінових A1-рецепторів, що клінічно проявляється посиленням ниркового кровотоку. Проте в останні роки цей ефект піддають сумнівам, у зв'язку з чим призначення допаміну в низьких дозах із метою профілактики ГПН не рекомендується [1, 14]. При застосуванні більш високих доз препарату активуються α - та β_1 -рецептори, унаслідок чого збільшується частота серцевих скорочень, серцевий викид та ударний об'єм крові, а також незначно змінюється периферичний опір судин. При збільшенні дози понад 5–7,5 мкг/кг/хв. починає домінувати α -міметичний ефект у вигляді підвищення артеріального та венозного тиску, вазоспазму, збільшення переднавантаження лівого шлуночка, зменшення мезентеріального та ниркового кровотоку [1, 5]. Перевагою препарату є його здатність перерозподіляти кровоток зі скелетних м'язів до нирок і внутрішніх органів. До важливих недоліків належить наявність значного компонента непрямої дії (ефективність зменшується при виснаженні запасів ендogenousного норадреналіну), здатність при високих дозах викликати вазоконстрикцію, яка перевищує ефект ниркової вазодилатації та може спричинити некроз нирок, а також негативний вплив на мезентеріальний кровоток і перфузію кишечника [1, 4].

Несприятливий вплив на функціонування нирок у доношених новонароджених за умов порушень постна-

тальної адаптації тяжкого ступеня мають сечогінні препарати, зокрема, фуросемід або лазікс (ВШ 15,8 при 95% ДІ 4,035–61,901, $p < 0,05$). Основним механізмом дії цього петльового діуретика є пригнічення транспорту іонів натрію та хлору шляхом блокади $\text{Na}^+\text{2Cl}^+\text{-K}^+$ -котранспортеру 2-го типу у висхідній частині петлі Генле [2]. Також петльові діуретики варіабельно збільшують нирковий кровоток за рахунок підвищення синтезу простагліцину. Останній може призводити до небажаних ефектів, у тому числі до відкриття боталлової протоки в новонароджених дітей [7]. Крім того, фуросемід має нефротоксичні ефекти, опосередковані порушенням транспорту кальцію [3, 16].

Слід зазначити, що фуросемід досягає тубулярної поверхні петлі Генле переважно шляхом активного транспорту, а не шляхом гломерулярної фільтрації чи пасивної дифузії. Цей активний транспорт здійснюється за рахунок енергії, яка виробляється розташованими біля базальної мембрани мітохондріями. Зниження ренальної перфузії призводить до недостатнього притоку енергетичних субстратів й кисню, пригнічення активного транспорту фуросеміду до клітин-мішеней та, за умов тяжкої гіпоксії, формування резистентності до діуретиків. При ГПН секреція фуросеміду знижена також унаслідок акумулювання ендogenous органічних аніонів, які конкурують із діуретиком за транспорт органічних аніонів [7]. За умов тяжкої гіпоксії при використанні фуросеміду концентрація натрію знижується до діуретичного порогу через декілька годин, після чого настає компенсаторна постдіуретична затримка натрію. При надмірному надходженні натрію ефект постдіуретичної затримки останнього стає клінічно значущим та може нівелювати діуретичний ефект засобу. Цей феномен «рикошету» зумовлений компенсаторною активацією ренін-ангіотензинової системи, стимуляцією симпатно-адреналової системи та аргінін-вазопресорної активності, зменшенням рівня передсердного натрійуретичного пептиду [7]. На даний момент продовжується дискусія щодо корисності використання фуросеміду при розвитку ГПН [8, 15].

Результати проведеного дослідження показали, що формування ГПН у критично хворих доношених новонароджених дітей відбувається також на тлі більш частого використання протисудомних засобів і препаратів, застосованих із метою адаптації до вентиляційної підтримки (ВШ 17,38 при 95% ДІ 3,818–79,117, $p < 0,05$), а також препаратів крові для досягнення гемостатичного та протианемічного ефектів (ВШ 5,14 при 95% ДІ 1,548–17,09). На нашу думку, ці статистично значущі взаємозв'язки можна пояснити наявністю глибоких гемодинамічних і коагуляційних порушень, на тлі яких призначаються вказані препарати.

Необхідно зауважити, що усі діти обох груп обстеженні отримували комплексну антибіотикотерапію, одним із компонентів якої були препарати групи аміноглікозидів. Поряд із корисними антибактеріальними властивостями, аміноглікозиди мають також побічні ефекти, у тому числі високу нефротоксичність, яка реалізується завдяки ряду особливостей їх фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей. Одна з них пов'язана з процесами транспорту препаратів у зону розвитку нефротоксичної дії (кров — корковий шар нирки — лізосоми), друга — взаємодією аміноглікозидів із лізосомами та іншими органелами клітин проксимальних звивистих каналців. Внутрішньоклітинно аміноглікозиди спричинюють інгібування метаболізму фосфоліпідів за рахунок порушення функцій мітохондрій з наступним накопиченням реактивних метаболітів кисню, активуючи механізми

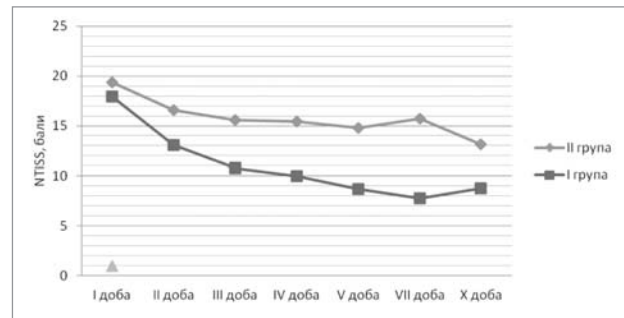


Рис. Показники Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System у дітей груп обстеження

вільнорадикального апоптозу. Також вони порушують синтез протеїнів в ендоплазматичному ретикулумі та функції натрій-калієвого насоса [2, 9]. Основним наслідком нефротоксичного ефекту АГ є формування неолігоуричного типу ГПН. Крім того, зниження діурезу та зменшення об'єму первинного фільтрату супроводжується збільшенням концентрації антибіотиків у просвіті каналців та відповідно збільшенням їх нефротоксичності [3].

Враховуючи, що у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених критично хворі новонароджені отримують комплексне лікування, нами проведено аналіз показників Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) у групах обстеження в динаміці лікування впродовж перших десяти днів життя [14]. Результати дослідження наведено на рисунку.

У доношених новонароджених, у яких на тлі тяжкої перинатальної патології розвинулося ГПН, порівняно з критично хворими дітьми з порушеннями функціонального стану нирок, відмічалася статистично значуще вища комплексна оцінка терапевтичних втручань упродовж раннього неонатального періоду. Про це свідчить статистично значуща різниця середньої оцінки NTISS за вказаний період лікування, яка в дітей I групи становила $11,3 \pm 2,84$ балу, у дітей II групи — $15,1 \pm 3,2$ балу ($p < 0,05$).

Таким чином, вплив наведених факторів терапевтичних втручань і медикаментозного лікування, з одного боку, спрямований на протекцію життєво важливих систем органів і захист пацієнтів від несприятливих ефектів гіпоксичних пошкоджень, з іншого — може спричинити негативні наслідки щодо функціонування цілого організму, у тому числі поглибити ниркову дисфункцію та підвищити ризик формування ГПН. Це пов'язано з патологічними умовами оксидативного стресу, порушеннями центральних і периферичних гемодинамічних механізмів, безпосереднім пошкодженням клітин гломерулярної мембрани та каналцевого нефротелію.

Висновки

Доношені новонароджені з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології розвиваються за умов несприятливого впливу комплексу патологічних анте- та інтранатальних факторів на тлі соматичної й гінекологічної патології в матері, а також обтяженого акушерського анамнезу.

Формування ГПН у дітей з порушеннями процесів постнатальної адаптації тяжкого ступеня статистично значуще пов'язано з оцінкою за шкалою Апгар менше 3 балів наприкінці п'ятої хвилини життя та клінічними проявами тяжкого поліорганного пошкодження з ураженням дихальної, серцево-судинної, нервової та гастроінтестинальної систем.

Постнатальними факторами, які поглиблюють ренальну дисфункцію та підвищують ризик формування ГПН у критично хворих доношених дітей, є використання оксигенотерапії вільним потоком (ВШ 3,13; 95% ДІ 1,059–9,225, $p < 0,05$), петльових діуретиків (ВШ 15,8; 95% ДІ 4,035–61,901, $p < 0,05$), інотропних (ВШ 9,0; 95% ДІ 3,187–25,41, $p < 0,05$) та протисудомних засобів

(ВШ 17,38; 95% ДІ 3,818–79,117, $p < 0,05$), свіжозамороженої плазми (ВШ 5,14; 95% ДІ 1,548–17,09) на тлі застосування вентиляційної підтримки та комбінованої антибіотикотерапії.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на вивчення можливих напрямків профілактики токсичного пошкодження нирок у пацієнтів неонатальних відділень інтенсивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гарбар М.О. Кардіотонічні і вазопресорні препарати в практиці лікаря-анестезіолога / М.О. Гарбар // Медицина невідкладних станів. — 2014. — № 6 (61). — С. 187–192.
2. К вопросу о нефротоксичности аминокликозидов / К.М. Бушма, В.В. Спас, И.А. Шпаль [и др.] // Новости хирургии. — 2009. — Т. 17, № 1. — С. 157–162.
3. Козлова Е.М. Острая почечная недостаточность у новорожденных / Е. М. Козлова, Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — Июнь. — С. 53–69.
4. Корсунов В.А. Вплив дофаміну та добутаміну на стан систолічної, діастолічної функції лівого шлуночка та легеневого кровообігу при септичному шоку у дітей / В.А. Корсунов // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаява. — 2010. — Т. 11, № 1. — С. 58–62.
5. Маянская С.Д. Положительные инотропные средства для лечения острой сердечной недостаточности / С.Д. Маянская // Вестник современной клинической медицины. — 2013. — Т. 6, № 4. — С. 79–85.
6. Pira O.O. Діагностика та прогнозування гемодинамічних порушень у новонароджених з перинатальною патологією: автореф. ... д.мед.н.: спец. 14.00.09 «Педіатрія» / О.О. Піра. — Харків, 2013. — 49с.
7. Стопінчук О.В. Порівняльна характеристика петльових діуретиків / О.В. Стопінчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2013. — Т. 17, № 2. — С. 510–515.
8. Cerda J. Overload in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury / J. Cerda, G. Sheinfeld, C. Ronco // Fluid Blood Purif. — 2010. — Vol. 29. — P. 331–338.
9. Drug-induced nephrotoxicity in the newborn: the state of the art [Electronic resource] / V. Fanos, R. Antonucci, M. Mussap [et al.]. — Access mode : <http://www.researchgate.net/publication/268331900>. — Title from screen.
10. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection / A. Girardi, E. Raschi, S. Galletti [et al.] // Drug. Saf. — 2015. — Vol. 38. — P. 535–551. DOI 10.1007/s40264-015-0288-6.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group / KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // Kidney Int. Suppl. — 2012. — Vol. 2. — P. 1–126.
12. Leena M. Drug-induced nephrotoxicity and its management — an overview // M. Leena, S. Vijayakumar, A.Y. Rao // International Bulletin of Drug Research. — 2013. — Vol. 2 (3). — P. 50–65.
13. Neonatal Acute Kidney Injury [Електронний ресурс] / David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton [et al.] // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. E463–473. — Режим доступу: <http://pediatrics.aapublications.org/content/early/2015/07/08/peds.2014-3819>
14. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D.K. Richardson, J.E. Gray, M.C. McCormick [et al.] // Pediatrics. — 1993. — Vol. 91 (3). — P. 617–623.
15. Tatar J. Diuretics in acute kidney failure: useful or harmful? / J. Tatar, P. Saudan // Rev. Med. Suisse. — 2011. — Vol. 2, № 7 (284). — P. 501–504.
16. The SPARK Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury / S.M. Bagshaw, R.T.N. Gibney, F.A. McAlister [et al.]. — 2010. — Vol. 11. — P. 50–55.

Роль терапевтических вмешательств в формировании острого повреждения почек у доношенных новорожденных детей с тяжелой перинатальной патологией

А.Г. Бабинцева

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Цель — изучить ассоциации между характером терапевтических вмешательств и формированием острого повреждения почек у доношенных новорожденных детей с тяжелой перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде.

Пациенты и методы. Проведено комплексное клиничко-параклиническое обследование 95 доношенных новорожденных детей с клиническими проявлениями тяжелой перинатальной патологии, у 65 из которых наблюдались нарушения функционального состояния почек, у 30 — острое повреждение почек. Для изучения связи между характером терапевтических вмешательств и развитием острого повреждения почек проведен логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты. Установлено, что постнатальными факторами, которые усугубляют ренальную дисфункцию и повышают риск формирования острого повреждения почек у критически больных доношенных детей, являются использование оксигенотерапии свободным потоком (ОШ 3,13; 95% ДИ 1,059–9,225, $p < 0,05$), петлевых диуретиков (ОШ 15,8; 95% ДИ 4,035–61,901, $p < 0,05$), препаратов с инотропным действием (ОШ 9,0; 95% ДИ 3,187–25,41, $p < 0,05$), противосудорожных препаратов (ОШ 17,38; 95% ДИ 3,818–79,117, $p < 0,05$), свежозамороженной плазмы (ОШ 5,14; 95% ДИ 1,548–17,09) на фоне проведения вентиляционной поддержки и комбинированной антибиотикотерапии. Доношенные новорожденные дети с проявлениями острого повреждения почек, в сравнении с детьми с нарушениями функционального состояния почек на фоне тяжелой перинатальной патологии, имеют статистически значимо более высокую среднюю оценку по Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System на протяжении раннего неонатального периода (соответственно $15,1 \pm 3,2$ балла и $11,3 \pm 2,84$ балла, $p < 0,05$).

Выводы. Использование терапевтических вмешательств усугубляет неблагоприятные эффекты гипоксического повреждения почек и повышает риск формирования острого повреждения почек у доношенных новорожденных детей с тяжелой перинатальной патологией, что связано с оксидативным стрессом, нарушениями центральных и периферических гемодинамических механизмов, непосредственным повреждением клеток гломерулярной мембраны и канальцевого нефротелия.

Ключевые слова: острое повреждение почек, доношенные новорожденные дети, искусственная вентиляция легких, оксигенотерапия, инотропы, аминокликозиды, диуретики.

The role of the therapeutic procedures in the formation of acute kidney injury of term newborns with severe perinatal pathology

A.G. Babintseva

HSEEU «Bukovinina State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Purpose — to study associations between the character of the therapeutic procedures and formation of acute kidney injury in term newborns with severe perinatal pathology in early neonatal period.

Patients and methods. A comprehensive clinical-paraclinical examination of 95 term newborns with clinical signs of severe perinatal pathology has been carried out, including 65 of them with disorders of the renal functional condition, and 30 — with acute kidney injury. To detect the connection between the character of therapeutic procedures and development of AKI a logistic regression analysis has been conducted with calculation of chance correlation (CC) and 95% of confidence interval (95% CI).

Results. Postnatal factors aggravating renal dysfunction and increasing the risk of acute kidney injury formation in critically sick term babies have been found to be: the use of oxygen therapy with free flow (CC 3.13; 95% CI 1.059–9.225, $p<0.05$), loop diuretics (CC 15.8; 95% CI 4.035–61.901, $p<0.05$), medicines with inotropic action (CC 9.0; 95% CI 3.187–25.41, $p<0.05$), antispasmodic drugs (CC 17.38; 95% CI 3.818–79.117, $p<0.05$), fresh frozen plasma (CC 5.14; 95% CI 1.548–17.09) against the application of ventilation support and combined antibiotic therapy. Term newborns with signs of ARI in comparison with babies having the signs of renal functional state disorders against severe perinatal pathology have statistically considerably higher average estimation according to Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System during early neonatal period (15.1 ± 3.2 score and 11.3 ± 2.84 score respectively, $p<0.05$).

Conclusions. The use of therapeutic procedures aggravates unfavourable effects of hypoxic renal lesion and increases the risk of acute kidney injury formation in term newborns with severe perinatal pathology, which is associated with oxidative stress, disorders of central and peripheral hemodynamic mechanisms, direct cellular lesions of the glomerular membrane and canalicular nephrothelium.

Key words: acute kidney injury, term newborns, mechanical lung ventilation, oxygen therapy, inotropes, aminoglycosides, diuretics.

Сведения об авторах:

Бабинцева А.Г. — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет». Адрес: г. Черновцы, Театральная пл., 2; тел. (0372) 53-05-27.

Статья поступила в редакцию 16.03.2016 г.

НОВОСТИ

Опухоли уничтожат вспышками света

Группа ученых из Техасского университета Сан-Антонио (University of Texas at San Antonio) описала новый способ уничтожения опухолей. Мэттью Гдовин (Matthew Gdovin) считает, что благодаря этой разработке можно будет справиться с неоперабельными опухолями, а кроме того такой подход поможет бороться с раком у детей.

Он предлагает вводить в опухоль нитробензальдегид, который проникает в раковые клетки. После этого на опухоль воздействуют ультрафиолетом. Это приводит к закислению содержимого клеток и их последующей гибели. Они показали, что через два часа после такой обработки 95% опухолевых клеток оказались мертвы.

Исследователи протестировали этот подход на трижды негативном раке молочной железы, который наибо-

лее сложно поддается лечению. Им удалось остановить рост опухолей у мышей, страдающих этой формой рака, а шансы грызунов на выживание увеличились вдвое.

Ученые считают, что такой подход применим для большинства типов опухолей. Кроме того, в отличие от химиотерапии, такой метод не приведет к развитию побочных эффектов — он более точный и действует непосредственно на новообразование.

Гдовин также работает над созданием фотоактивируемых наночастиц, предназначенных для борьбы с метастазирующим раком. Он предполагает, что неизвазивные методы позволят справиться с опухолями, расположенными в труднодоступных местах, например, в головном мозге или позвоночнике.

Источник: med-expert.com.ua