

УДК 616.61-008.6-08-084-053.31:618.3

А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець

## Досвід профілактики ренальних дисфункцій у доношених новонароджених із тяжкою перинатальною патологією

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.4(64):54-60;doi10.15574/PP.2015.64.54

**Мета** — вивчити ефективність однократної внутрішньовенної дози теофіліну 3 мг/кг маси тіла у перші 60 хвилин життя на становлення ренальних функцій у доношених новонароджених із клінічними проявами тяжкої перинатальної патології.

**Пацієнти та методи.** Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 70 доношених новонароджених наприкінці 1-ї та 5-ї діб життя. Основна група (ІА) — 25 дітей з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, яким додатково у складі базисної терапії призначався теофілін. Група порівняння (ІБ) — 25 аналогічних за станом новонароджених, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування. Контрольна група (ІІ) — 20 умовно здорових дітей. Оцінка ренальних функцій проведена на основі визначення рівня погодинного діурезу, балансу маси тіла, рівнів креатиніну та сечовини у сироватці крові, розрахунку швидкості клубочкової фільтрації, а також доплерометричних швидкісних характеристик на головних ренальних артеріях.

**Результати.** Доношені новонароджені з тяжкою перинатальною патологією є групою ризику формування полісистемних пошкоджень, у тому числі ренальних дисфункцій. Застосування однократного внутрішньовенного введення теофіліну в дозі 3 мг/кг сприяє ефективній стимуляції діурезу й балансу маси тіла та супроводжується зменшенням рівня креатиніну й сечовини, підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та позитивними змінами ренальних доплерометричних характеристик.

**Висновки.** Враховуючи позитивні результати проведеного дослідження, необхідно продовжити вивчення ефективності профілактичного призначення теофіліну доношеним новонародженим дітям із тяжкими порушеннями процесів ранньої постнатальної адаптації із залученням більшої когорти пацієнтів з метою впровадження даної терапії.

**Ключові слова:** метилксантини, теофілін, ренальні дисфункції, перинатальна патологія, доношені новонароджені діти.

### Вступ

Пацієнти неонатальних відділень інтенсивної терапії характеризуються значною частотою розвитку полісистемних пошкоджень, у тому числі сечовидільної системи, універсальною патогенетичною основою яких є гіпоксія [14]. Киснева недостатність спричинює накопичення значної кількості активного метаболіту аденозини, який утворюється внаслідок розпаду аденозинтрифосфату (АТФ) або аденозиндифосфату (АДФ). Аденозин належить до числа вазоактивних молекул, які мають дилатуючу дію щодо більшості судин, у тому числі мезентеріальних, але він одночасно викликає аденозин-тригерну прегломерулярну вазоконстрикцію з обмеженням ниркового кровозабезпечення та є посередником зворотного тубуло-гломерулярного ефекту (tubulo-glomerular feedback) [4, 6, 10, 15].

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що аденозин-індукована ренальна вазоконстрикція може бути попереджена або коригована за допомогою антагоністів аденозинових рецепторів — метилксантинів [13]. У неонатальній практиці препарати кофеїну цитрату, еуфіліну та теофіліну рекомендовані до застосування в недоношених новонароджених із метою профілактики нападів апное, що регламентовано національним клінічним протоколом [5].

У сучасній науковій літературі опубліковані результати досліджень ефективності використання препаратів групи метилксантинів у профілактиці та лікуванні гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених та дітей першого року життя. Міжнародна група експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes у 2012 р. рекомендує використання однократної дози теофіліну в доношених новонароджених з асфіксією тяжкого ступеня для профілактики розвитку ГПН (рівень доказовості 2В), але без оголошення конкретної дози та часу введення [11].

При проведенні інших досліджень до груп обстеження включалися когорти доношених новонароджених, які народилися у стані асфіксії різного ступеня тяжкості [7, 8, 12], у тому числі в комплексі терапії яких застосовувалася лікувальна гіпотермія [13], передчасно народжені діти з проявами респіраторного дистресу [8, 17], малюки

з вродженими та набутими вадами серця [9], критично хворі діти першого року життя з різноманітною тяжкою соматичною патологією [6]. У більшості досліджень відмічались сприятливі ефекти використання метилксантинів з профілактичною та лікувальною метою у вигляді позитивних змін рівня погодинного діурезу та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), зменшення сироваткових рівнів креатиніну та азоту сечовини і сечового рівня β<sub>2</sub>-мікроглобуліну. Слід відмітити, що дослідження різняться як за характеристиками клінічних груп, так і за вибором препарату, дозами та часом їх призначення.

Враховуючи дані літератури, автори наголошують на необхідності проведення великих мультицентрових когортних досліджень із визначенням мінімальної профілактичної дози препаратів групи метилксантинів для профілактики ГПН, терміну та кратності введення, вивченням ранніх і віддалених наслідків, побічних ефектів даної терапії.

**Мета** роботи — вивчити ефективність однократного введення теофіліну в дозі 3 мг/кг маси тіла в перші 60 хвилин життя на становлення ренальних функцій у доношених новонароджених із клінічними проявами перинатальної патології.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 70 доношених новонароджених наприкінці першої та п'ятої доби життя. Основна група (ІА) — 25 дітей з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, в яких у складі основної терапії використовувався теофілін. Група порівняння (ІБ) — 25 новонароджених із тяжкими порушеннями процесів постнатальної адаптації, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування. Контрольна група (ІІ) — 20 умовно здорових дітей.

Новонароджені основної групи отримували теофілін у дозі 3 мг/кг після попереднього розведення з 0,9% розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10 згідно з інструкцією до застосування [2]. Введення здійснено у перші 60 хвилин життя внутрішньовенно повільно, про-

Таблиця 1

**Особливості анамнезу, соматичної та гінекологічної патології, перебігу вагітності та пологів у матерів дітей груп обстеження, n (%)**

Показник	IA група (n=25)	IB група (n=25)	II група (n=20)
Вагітність перша	13 (52)	11 (44)	9 (45)
Пологи перші	16 (64)	14 (56)	12 (50)
Пізні первістки	11 (44)*	8 (32)	2 (10)
Вегетосудинна дистонія	9 (36)	9 (36)	6 (30)
Патологія щитоподібної залози	8 (32)	9 (36)	4 (20)
Патологія сечовивідної системи	5 (20)	4 (16)	4 (20)
Патологія травної системи	12 (48)*	7 (28)	2 (10)
Патологія дихальної системи	2 (5,6)*	-	-
Патологія серцево-судинної системи	4 (16)	1 (4)	2 (10)
Опасистість	1 (4)*	-	-
Вагініт / кольпіт	11 (44)*	7 (28)	2 (10)
Загроза самовільного викидня	2 (8)	3 (12)	7 (28)
Загроза передчасних пологів	3 (12)	1 (4)	3 (15)
Преєклампсія	2 (8)	-	3 (15)
Анемія вагітних	20 (80)	9 (36)	11 (55)
Обтяжений акушерський анамнез	8 (32)	8 (32)	4 (20)
Ургентний кесарський розтин	2 (8)*	4 (16)*	-
Дистрес плода в пологах, що загрожує життю	1 (4)*	2 (8)*	-
Первинна слабкість пологової діяльності	1 (4)*	2 (8)*	-
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	2 (8)	2 (8)	3 (15)
Індукція пологів	1(4)*	1 (4)*	-
Вакуум-екстракція плода	1 (4)*	4 (4)*	-
Епідуральна анестезія	1 (4)	1 (4)	2 (10)
Меконіальні навколоплідні води	7 (28)*	12 (48)*	-

Примітка: \* – рівень значущості різниці показників з II групою обстеження при  $p < 0,05$ .

тягом 5 хвилин. Вибір дози проведено з урахуванням даних сучасної наукової літератури та результатів досліджень щодо ефективності та відсутності побічних ефектів у новонароджених [6, 7, 8, 9, 12, 13, 17].

У ході дослідження проаналізовано обмінні карти вагітних (Ф. №113/о) та історії пологів (Ф. №096/о) для вивчення характеру соматичної та акушерської патології в матерів дітей груп обстеження, а також особливостей перебігу гестаційного та інтранатального періодів розвитку.

Клінічні методи обстеження включали оцінку загального стану дітей при народженні за шкалою Апгар і в динаміці раннього неонатального періоду з використанням шкали гострої фізіології новонароджених – Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE) [16], а також терапевтичного втручання – Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) [16].

Ренальні функції оцінено шляхом визначення в сироватці крові рівнів креатиніну та сечовини з використанням реактивів фірми ТОВ НВП «Філісит-діагностика» (м. Дніпропетровськ). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховано за модифікованою формулою Шварца:  $ШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = k \times d (см) / \text{креатинін сироватки (мкмоль/л)}$  0,0113, де  $k=0,45$  для доношених новонароджених [1].

Комплексне ультразвукове обстеження дітей проведено на апараті MyLab™ 25Gold (ESAOTE, Italy) з використанням конвексного датчика на частоті 3,5–5 МГц. При вивченні кривих швидкостей кровотоку (КШК) на головних ренальних артеріях визначено такі параметри: FVI (Flow-vascularization index) – потоково-васкуляризаційний індекс, PI (Pulsatility index) – пульсаційний індекс, RI (Restrictive index) – індекс резистентності, VP (Peak Velocity) – максимальну систолічну швидкість кровотоку (см/с), EDV (End Diastolic Velocity) – мінімальну швидкість кровотоку в діастолу (см/с), V<sub>mp</sub> (Mean Velocity) – середню швидкість кровотоку (см/с), SV/SD (systolic velocity/diastolic velocity) – співвідношення максимальної та мінімальної швидкостей кровотоку.

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.

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2012). Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначено за методом кутового перетворення Фішера «φ». За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро–Уїлка  $> 0,05$ ) використано параметричні методи статистики та з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стьюдента. Різниця параметрів вважалася статистично значущою при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення**

При вивченні особливостей перебігу вагітності, пологів, соматичної та гінекологічної патології в матерів встановлено, що формування перинатальної патології в доношених дітей значною мірою пов'язано з ускладненнями під час вагітності та пологів у матері (табл. 1).

Оцінка антропометричних та гендерних показників новонароджених показала, що групи обстеження є співставними. Так, середня маса тіла при народженні в дітей IA групи становила 3458,8 154,3 г; у новонароджених IB групи – 3542,0 136,8 г; у дітей II групи – 3354,4±153,61 г ( $p > 0,05$ ). Середня довжина тіла дітей становила відповідно 58,3±2,62 см, 57,3±2,37 см та 55,7±3,18 см ( $p > 0,05$ ). Хлопчики переважали у всіх групах обстеження (відповідно 20 (80% випадків) дітей, 18 (72% випадків) дітей і 15 (75% випадків) дітей).

Результати клінічного обстеження дітей при народженні вказали на наявність порушень процесів гострої адаптації приблизно в половині новонароджених IA та IB груп. Так, на 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 0–3 бали була в 1 (4% випадків) дитини основної групи та

у 2 (8% випадків) дітей групи порівняння при  $p_{IA-IB} > 0,05$ ; 4–6 балів – відповідно у 13 (52% випадків) та у 14 (56% випадків) дітей при  $p_{IA-IB} > 0,05$ . На 5-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 4–6 балів була у 10 (40% випадків) новонароджених IA групи та у 13 (52% випадків) дітей IB групи при  $p_{IA-IB} > 0,05$ . Звертало увагу, що 11 (44% випадків) дітей основної групи та 9 (36% випадків) дітей групи порівняння народилися із задовільною оцінкою за шкалою Апгар, але стан погіршився впродовж першої години життя за рахунок поглиблення соматичної та/або неврологічної симптоматики. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя в дітей групи контролю становила 7–10 балів.

Слід зауважити, що всі діти основної групи та групи порівняння були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) впродовж першої години життя, їх загальний стан характеризувався суттєвими порушеннями, про що свідчили результати оцінки показників за шкалою гострої фізіології новонароджених SNAPPE, яка в середньому становила в дітей IA групи  $24,0 \pm 1,8$  балу, у дітей IB групи –  $22,0 \pm 1,2$  балу при  $p_{IA-IB} > 0,05$ .

Структура основної перинатальної патології в новонароджених IA та IB груп представлена асфіксією помірного ступеня (відповідно у 40% та 52% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), синдромом аспірації меконію (відповідно у 20% та 24% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), набряком мозку (відповідно у 22% та 18% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), неонатальною енцефалопатією (відповідно у 16% та 8% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ). У дітей основної групи та групи порівняння перебіг основного захворювання був ускладнений розвитком дихальної недостатності III ступеня (у 52% випадків у IA групи та у 48% дітей IB групи,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ) та II ступеня (відповідно у 48% та 52% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), серцево-судинної недостатності (відповідно у 44% та 40% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), гастроінтестинальними розладами (відповідно у 20% та 24%,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), порушеннями функціонування нервової системи у вигляді судомного синдрому (відповідно у 4% та 8% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), синдрому пригнічення (відповідно у 64% та 60% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (відповідно у 12% та 16% випадків,  $p_{IA-IB} > 0,05$ ), розладами гемостазу (4% випадків в обох групах). Діти групи контролю характеризувалися задовільним перебігом раннього неонатального періоду.

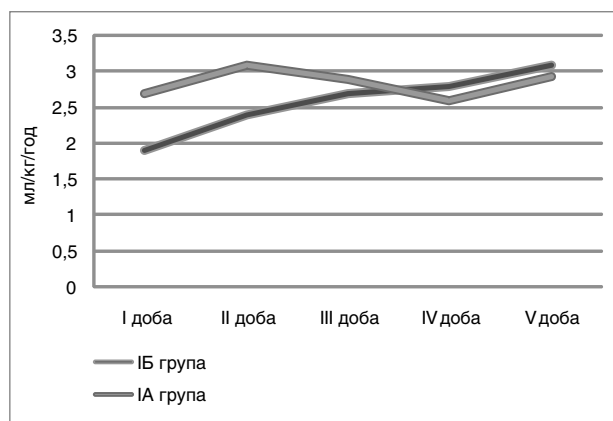


Рис. 1. Погодинний діурез у дітей IA та IB груп обстеження в динаміці лікування

Усі діти обох груп обстеження виходжувалися у ВІТН за умов дотримання охоронного режиму, отримували інфузійну терапію глюкозо-сольовими розчинами для забезпечення фізіологічних потреб і патологічних втрат рідини, часткове парентеральне живлення, комплексну антибіотикотерапію, ентеральне живлення зцідженим молоком за умов збереження толерантності до їжі. Вентиляційна підтримка у вигляді традиційної штучної вентиляції легень проводилася 13 дітям (52% випадків) IA групи та 12 дітям (48% випадків) IB групи при  $p_{IA-IB} > 0,05$ , самостійного дихання під позитивним тиском на видиху – відповідно 5 (20%) та 4 (16%) дітям при  $p_{IA-IB} > 0,05$ , киснева підтримка вільним потоком – відповідно 7 (28%) та 9 (36%) дітям при  $p_{IA-IB} > 0,05$ . Новонародженим основної групи додатково призначалася внутрішньовенна однократна доза 3 мг/кг теофіліну у перші 60 хвилин життя.

Оцінка клінічних показників ниркових функцій показала статистично значуще більший рівень погодинного діурезу при використанні теофіліну, порівняно зі стандартним лікуванням, який наприкінці першої доби життя у дітей основної групи становив  $2,7 \pm 0,12$  мл/кг/год., дітей групи порівняння –  $1,9 \pm 0,06$  мл/кг/год. при  $p_{IA-IB} < 0,05$ ; другої доби життя – відповідно  $3,1 \pm 0,15$  мл/кг/год. та  $2,4 \pm 0,08$  мл/кг/год. при  $p_{IA-IB} < 0,05$ . У наступні три доби життя рівні погодинного діурезу в дітей IA та IB

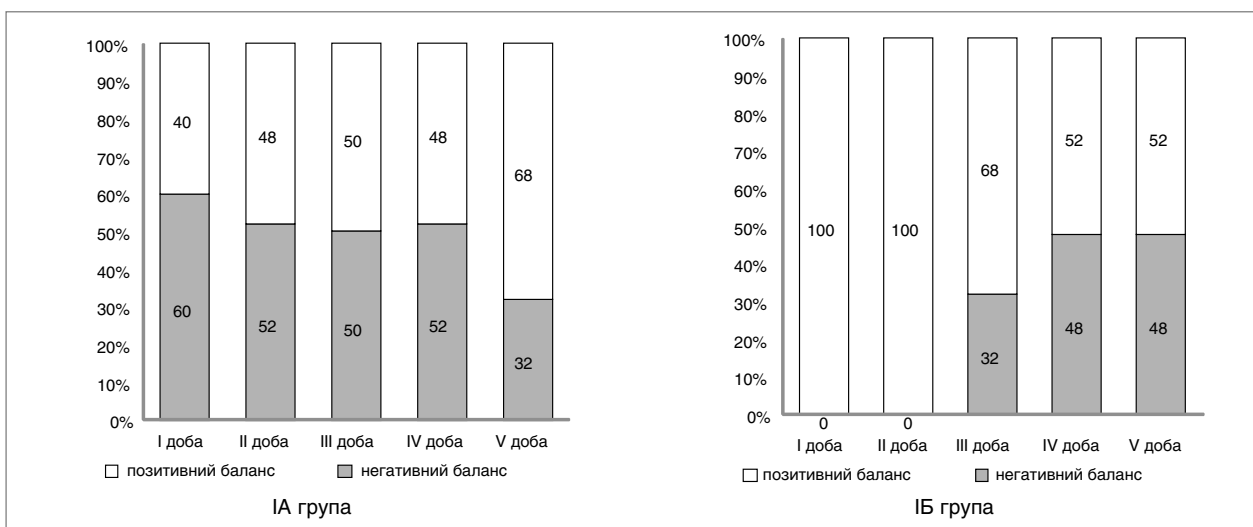


Рис. 2. Баланс маси тіла дітей IA та IB груп обстеження в динаміці лікування

Таблиця 2

**Показники біохімічного спектра крові дітей груп обстеження в динаміці спостереження (M±m)**

Показник	IA група (n=25)		IB група (n=25)		II група (n=20)	
	1-а доба	5-а доба	1-а доба	5-а доба	1-а доба	5-а доба
Креатинін, мкмоль/л	85,4±4,43 <sup>°</sup>	37,2±1,19*	89,8±4,1 <sup>°</sup>	44,2±2,02 <sup>#</sup> Ω	51,3±2,61	31,3±2,9 <sup>°</sup>
ШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	24,8±1,18 <sup>°</sup>	51,7±2,71*	25,7±1,6 <sup>°</sup>	48,1±2,49 <sup>#</sup> Ω	42,4±2,15	65,4±3,91 <sup>°</sup>
Сечовина, ммоль/л	3,72±0,14 <sup>°</sup> [2,9; 4,7]	2,1±0,12*	4,0±0,2 <sup>°</sup>	2,4±0,15 <sup>#</sup>	2,95±0,19	2,3±0,15

Примітки: \* – рівень значущості різниці показників IA групи на першу та п'яту добу життя при p<0,05; # – рівень значущості різниці показників IB групи на першу та п'яту добу життя при p<0,05; ° – рівень значущості різниці показників IA та II груп на першу добу життя при p<0,05; ° – рівень значущості різниці показників IB та II груп на першу добу життя при p<0,05; Ω – рівень значущості різниці показників IB та II груп на п'яту добу життя при p<0,05; ° – рівень значущості різниці показників II групи на першу та п'яту добу життя при p<0,05.

Таблиця 3

**Показники ренального кровотоку на рівні правої та лівої головних ниркових артерій у новонароджених груп обстеження в динаміці спостереження (M±m)**

Показник	IA група (n=25)		IB група (n=25)		II група (n=20)	
	1-а доба	5-а доба	1-а доба	5-а доба	1-а доба	5-а доба
<i>Права головна ниркова артерія</i>						
VP, см/с	18,1±0,91 <sup>°</sup>	18,7±0,9	11,8±0,64 <sup>°</sup>	14,25±0,71 <sup>Ω</sup>	13,9±0,64	14,85±0,71
EDV, см/с	2,9±0,14	3,4±0,17	2,5±0,14	3,4±0,16	2,95±0,15	3,4±0,16
Vmn, см/с	6,6±0,36	8,5±0,4*	5,7±0,3 <sup>°</sup>	7,2±0,36 <sup>#</sup>	7,6±0,38	8,1±0,4
PI	2,17±0,12 <sup>°</sup>	1,49±0,07*	1,63±0,08 <sup>°</sup>	1,54±0,07	1,41±0,07	1,45±0,08
RI	0,83±0,04	0,74±0,04	0,79±0,04	0,76±0,04	0,78±0,04	0,78±0,04
<i>Ліва головна ниркова артерія</i>						
VP, см/с	18,5±0,94 <sup>°</sup>	18,7±0,9	12,7±0,61 <sup>°</sup>	14,5±0,81 <sup>Ω</sup>	14,6±0,71	14,7±0,72
EDV, см/с	2,1±0,12	3,1±0,18*	2,5±0,12	3,55±0,18	3,1±0,16	3,7±0,15
Vmn, см/с	5,6±0,24	7,6±0,15	5,1±0,27	7,3±0,38 <sup>#</sup>	5,65±0,27	6,6±0,31
PI	2,46±0,14 <sup>°</sup>	1,58±0,04*	1,76±0,09	1,53±0,07	1,33±0,07	1,58±0,07
RI	0,86±0,04	0,78±0,04	0,79±0,04	0,75±0,04	0,75±0,04	0,78±0,04

Примітки: \* – рівень значущості різниці показників IA групи першу та п'яту добу життя при p<0,05; # – рівень значущості різниці показників IB групи першу та п'яту добу життя при p<0,05; ° – рівень значущості різниці показників IA та II груп на першу добу життя при p<0,05; ° – рівень значущості різниці показників IB та II груп на першу добу життя при p<0,05; Ω – рівень значущості різниці показників IA та IB груп на п'яту добу життя при p<0,05.

групи статистично значуще не відрізнялися та становили наприкінці п'ятої доби життя відповідно 2,95±0,15 мл/кг/год. та 3,1±0,12 мл/кг/год. при p<0,05. Динаміка погодинного діурезу в дітей з перинатальною патологією наведена на рисунку 1.

Після застосування теофіліну також відмічалися більш сприятливі зміни балансу маси тіла хворих новонароджених дітей. Так, наприкінці першої доби життя 15 (60% випадків) дітей IA групи втратили приблизно 2% від початкової маси тіла, тоді як усі 25 (100% випадків) дітей IB групи набули приблизно 2,5% від початкової маси тіла, p<0,05. У наступні доби життя негативний баланс маси тіла також переважав у дітей, які в комплексі лікування отримали однократно дозу теофіліну. Більша частота позитивного балансу маси тіла спостерігалася в обох групах наприкінці п'ятої доби життя. Отримані результати продемонстровано на рисунку 2. За даними літератури, забезпечення фізіологічної втрати маси тіла хворим новонародженим асоціюється з кращим неврологічним розвитком дітей у подальшому житті, меншою частотою розвитку виразково-некротичного ентероколіту, гемодинамічних і дихальних розладів [17].

Вивчення біохімічних показників сироватки крові в новонароджених груп обстеження показало, що за умови тяжкої перинатальної патології в доношених дітей у перші години життя відмічалися статистично значущі більш високі рівні креатиніну та сечовини поряд із низькою ШКФ порівняно зі здоровими новонародженими, що свідчило про значні порушення ренальних функцій (табл. 2). Основною причиною розвитку даних патологічних проявів є порушення ниркового кровотоку за умов гіпоксії,

що призводить до зменшення інтенсивності процесів клубочкової фільтрації, пошкодження клітин гломерулярної мембрани та канальцевого епітелію, які поглиблюються на фоні морфофункціональної незрілості організму та проведення потенційно нефротоксичних заходів терапевтичного втручання [4, 6, 10, 15].

У динаміці спостереження в дітей групи контролю на п'ятій добі життя відмічалася статистично значуще зменшення рівня креатиніну в сироватці крові на фоні збільшення ШКФ і тенденції до зменшення рівня сечовини, що свідчило про фізіологічне становлення ниркових функцій. У новонароджених основної групи та групи порівняння в динаміці лікування мало місце також статистично значуще зменшення в сироватці крові рівнів креатиніну та сечовини поряд зі збільшенням ШКФ. Але на п'ятій добі життя в дітей, яким призначався традиційний комплекс лікування порівняно зі здоровими дітьми відмічався статистично значущий більш високий рівень креатиніну та низька ШКФ. У дітей основної групи, які отримали однократне введення теофіліну, порівняно з дітьми групи контролю наприкінці п'ятої доби життя не спостерігалася статистично значущої різниці відповідних показників.

Отримані результати підтверджують попередні літературні дані щодо ефективності профілактичного введення теофіліну на становлення ренальних функцій у новонароджених, зокрема зменшення рівня креатиніну та збільшення ШКФ [6, 7, 8]. Ренопротекторний ефект теофіліну може бути пов'язаним як із блокуванням аденозинових рецепторів, так і з наявністю подібних властивостей до вазопресину, що зумовлює інгібіцію фосфодіестерази на фоні підвищення рівня клітинної циклічної АМФ. Крім

того, метилксантини викликають підвищення натрійурезу за рахунок пригнічення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях шляхом блокування А1-аденозинових рецепторів та інгібування функції котранспорту  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  за рахунок збільшення внутрішньоклітинного циклічного АМФ [10, 15].

Кисневе голодування, яке розпочинається в період антенатальної розвитку та триває у постнатальний період, призводить до централізації кровотоку в критично хворих новонароджених із протекцією головного мозку, серця, наднирників та обмеженням постачання кисню й поживних речовин до нирок, шкіри, кишечника [14]. Враховуючи вплив теофіліну на ренальний кровоток, вперше вивчалися основні доплерометричні швидкісні характеристики на рівні правої та лівої головних ниркових артерій (табл. 3).

Результати дослідження показали незначні тенденції до підвищення основних показників швидкісних характеристик ренального кровотоку у здорових новонароджених у динаміці спостереження. У хворих новонароджених, яким призначався традиційний лікувальний комплекс, порівняно з групою контролю на першій добі життя відмічалися виражені тенденції до меншого рівня  $\text{VP}$ ,  $\text{EDV}$  та  $\text{V}_{\text{mp}}$ , які поступово підвищувалися в динаміці лікування, набуваючи значень відповідних контрольних показників на п'ятій добі життя. Порушення ниркового кровотоку в дітей з перинатальною патологією, які отримували стандартний комплекс лікування, на першій добі життя призводило до зменшення інтенсивності процесів клубочкової фільтрації, пошкодження клітин гломерулярної мембрани та канальцевого епітелію, що поглиблювалося на фоні морфофункціональної незрілості, проведення потенційно нефротоксичних заходів терапевтичного втручання. Вказані патологічні зміни в дітей даної групи асоціювалися зі статистично меншим рівнем діурезу та значною частотою надбавки маси тіла в перші доби життя.

У дітей з тяжкою перинатальною патологією, які отримували профілактичну дозу теофіліну, порівняно з дітьми групи порівняння вже наприкінці першої доби життя відмічалися статистично більш високі значення  $\text{VP}$  на правій та лівій ниркових артеріях на фоні високого  $\text{PI}$ . У динаміці лікування в новонароджених ІА групи порівняно з дітьми ІБ групи спостерігалася збереження статистично більш високого рівня  $\text{VP}$  поряд зі зменшенням  $\text{PI}$  на п'ятій добі життя. За даними літератури, вказані зміни ниркового кровотоку забезпечують збереження ниркової перфузії на достатньому рівні, що клінічно поєднується з більш високим рівнем погодинного діурезу та забезпеченням фізіологічної втрати маси тіла [3]. Представлені ефекти профілактичного призначення теофіліну можуть бути пов'язані з механізмами блокування аденозинових рецепторів та, відповідно, аденозин-тригерної прегломерулярної вазоконстрикції, що зумовлює поліпшення кровопостачання нирок і протекцію основних ренальних функцій [4, 6].

Слід зазначити, що додаткове призначення однократної дози теофіліну доношеним новонародженим із перинатальною патологією асоціювалося зі зменшенням загального фармакологічного навантаження на організм дітей та тривалості певних терапевтичних втручань. Так, у дітей ІА групи, порівняно з дітьми ІБ групи, відмічалися тенденції до скорочення тривалості штучної вентиляції легенів (відповідно 3,0 доби та 4,2 доби), кисневої терапії (відповідно 2,6 доби та 4,5 доби), застосування інотропної підтримки (відповідно 3,2 доби та 4,8 доби). У новонароджених

основної групи порівняно з дітьми групи порівняння спостерігалася статистично значуща менша частота показань до призначення водного навантаження 0,9% розчином натрію хлориду (відповідно 16% та 44% випадків,  $\text{p}_{\text{IA-IB}} < 0,05$ ), 0,5% розчину добутаміну у дозі 5–10  $\text{мкг/кг/хв.}$  (відповідно 16% та 48% випадків,  $\text{p}_{\text{IA-IB}} < 0,05$ ) та тенденція до зменшення частоти застосування 25% розчину сульфату магнію (відповідно 32% та 44% випадків,  $\text{p}_{\text{IA-IB}} > 0,05$ ). У 8% (2 дітей) випадків групи порівняння відмічалися показання до застосування 4% розчину дофаміну в нирковій дозі 5  $\text{мкг/кг/хв.}$  із метою стимуляції діурезу при відсутності відповідних показань у дітей основної групи.

Необхідно відмітити, що середня оцінка показників за неонатальною шкалою терапевтичного втручання NTISS наприкінці першої доби життя статистично значуще не відрізнялася між ІА та ІБ групами обстеження та становила відповідно  $25,0 \pm 0,3$  балу та  $24,0 \pm 0,3$  балу при  $\text{p}_{\text{IA-IB}} > 0,05$ . Наприкінці п'ятої доби життя сумарна оцінка показників за даною шкалою була статистично значуще меншою в групі новонароджених, які отримали профілактичну дозу теофіліну, порівняно з групою дітей, яким призначався традиційний комплекс лікування (відповідно  $11,0 \pm 0,1$  балу та  $16,0 \pm 0,1$  балу,  $\text{p}_{\text{IA-IB}} < 0,05$ ). Під час введення профілактичної дози теофіліну 3  $\text{мг/кг}$  та впродовж першого тижня життя не відмічалася жодна побічна реакція або ускладнення в новонароджених основної групи обстеження.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали позитивний вплив однократної внутрішньовенної дози теофіліну 3  $\text{мг/кг}$  у перші 60 хвилин життя на становлення ниркових функцій у доношених новонароджених, які мають клінічні прояви перинатальної патології. Ренопротекторний ефект препарату зумовлений поліпшенням ниркової гемодинаміки, що сприяє ефективній стимуляції діурезу й балансу маси тіла та супроводжується зменшенням рівня креатиніну, підвищенням ШКФ і позитивними змінами доплерометричних характеристик.

## Висновки

Доношені новонароджені з тяжкою перинатальною патологією, які є пацієнтами неонатальних відділень інтенсивної терапії, розвиваються за умов несприятливого впливу комплексу патологічних ante-, intra- й постнатальних факторів та є групою ризику формування полісистемних пошкоджень, у тому числі ренальних дисфункцій.

Призначення теофіліну, препарату групи метилксантинів, у дітей даної групи для профілактики порушень функціонування нирок є патогенетично обґрунтованим та обумовлено блокуванням аденозин-тригерної прегломерулярної ренальної вазоконстрикції.

Застосування однократного внутрішньовенного введення теофіліну в дозі 3  $\text{мг/кг}$  доношеним новонародженим із тяжкою перинатальною патологією сприяє ефективній стимуляції діурезу й балансу маси тіла та супроводжується зменшенням рівня креатиніну, підвищенням ШКФ і позитивними змінами ренальних доплерометричних характеристик.

## Перспективи подальших досліджень

Доцільно продовжити вивчення ефективності профілактичного призначення теофіліну доношеним новонародженим дітям із порушеннями процесів ранньої постнатальної адаптації із залученням більшої когорти пацієнтів, а також визначення ранніх і пізніх наслідків, впровадження даної терапії в роботу закладів практичної медицини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Багдасарова І.В. Хронічна хвороба нирок та стан замісної ниркової терапії в Україні [Електронний ресурс] / І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна // Український журнал нефрології та діалізу. — 2015. — № 1 (45). — Режим доступу: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n45/Bagdasarova.pdf>. — Назва з екрана.
2. Еуфілін-Н 200. Інструкція до використання [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.farmak.ua/drugs/184>. — Назва з екрана.
3. Ольхова Е.Б. Эхографические варианты нарушения ренальной гемодинамики у новорожденных / Е.Б. Ольхова // Радиология. — 2012. — № 2. — С. 53—67.
4. Пентюк Н.О. Патогенетичне значення порушення обміну аденозину у формуванні розладів функції нирок у щурів із цирозом печінки. Протективна дія пентоксифіліну, ізофлавоноїдів та цитрагініну / Н.О. Пентюк // Вісник наукових досліджень. — 2010. — № 1. — С. 73—77.
5. Про затвердження клінічного Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами: наказ МОЗ України від 21.08.2008 р. № 484 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=8371>. — Назва екрана.
6. A Prospective Assessment of the Effect of Aminophylline Therapy on Urine Output and Inflammation in Critically Ill Children / Robert F. Tamburro, Neal J. Thomas, Gary D. Ceneviva [et al.] // Front Pediatr. — 2014. — Vol. 2. — P. 59.
7. Al-Wassia H. 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 / H. Al-Wassia, B. Alshaiikh, R. Sauve // J Perinatol. — 2013. — Vol. 33 (4). — P. 271—277.
8. Effects of Aminophylline in Preventing Renal Failure in Premature Neonates with Asphyxia in Isfahan-Iran / A.R. Merrikhi, S. Ghaemi, A. Gheissari [et al.] // J. Pak. Med. Assoc. — 2012. — Vol. 62, № 3 (Suppl. 1). — P. s48—s51.
9. Initial Experience Using Aminophylline to Improve Renal Dysfunction in the Pediatric Cardiovascular ICU / M. Axelrod David, T. Anglemeyer Andrew, S. Sherman-Levine [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. — 2014. — Vol. 15, Iss. 1. — P. 21—27.
10. Jiang-Fan Chen. Adenosine receptors as drug targets — what are the challenges? / Jiang-Fan Chen, Holger K. Eltzschig, Bertil B. Fredholm // Nat. Rev. Drug. Discov. — 2013. — Vol. 12 (4). — P. 265—286.
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. Kiran P. Sathe Review Article: Role of methylxanthines in preventing acute renal failure in hypoxic newborns [Electronic resource] / Kiran P. Sathe, Anjali Kulkarni // Apollo Medicine. — 2015. — Vol. 12, Iss.1. — Access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apme.2015.02.009>. — Title from screen.
13. Matched Comparison Study of Whole Body Cooling Therapy With and Without a Single Dose of Aminophylline for Improved Renal Function / Euming Chong, Brooke Vergales, Jane Reynolds [et al.] // e-Journal of Neonatology Research. — 2012. — Vol. 2, Iss. 4. — P. 173—180.
14. Neonatal Acute Kidney Injury [Electronic resource] / David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton [et al.] // Pediatrics. — 2015. — Vol. 136, № 3. — P. E463—473. — Access mode: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/07/08/peds.2014—3819>. — Title from screen.
15. Osswald H. Methylxanthines and the Kidney / H. Osswald, J. Schnermann // Handb. Exp. Pharmacol. — 2011. — Vol. 200. — P. 391—412.
16. 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.
17. Stewart A. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants [Electronic resource] / A. Stewart, L.P. Brion, R. Soll // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2011. — Iss. 12. — CD001454. — Access mode: DOI: 10.1002/14651858.CD001454.pub3. — Title from screen.

### Опыт профилактики ренальных дисфункций у доношенных новорожденных с тяжелой перинатальной патологией

**А.Г. Бабинцева, Ю.Д. Годованец**

Высшее государственное учебное учреждение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

**Цель** — изучить эффективность однократной внутривенной дозы теофиллина 3 мг/кг массы тела в первые 60 минут жизни на становление ренальных функций у доношенных новорожденных с клиническими проявлениями тяжелой перинатальной патологии.

**Пациенты и методы.** Проведено комплексное клинико-параклиническое обследование 70 доношенных новорожденных в 1-е и 5-е сутки жизни. Основную группу (IA) составили 25 детей с клиническими проявлениями тяжелой перинатальной патологии, которым дополнительно в составе базисной терапии был назначен теофиллин. Группу сравнения (IB) составили 25 аналогичных по состоянию новорожденных, которые получали общепринятый комплекс лечения. Контрольную группу (II) составили 20 условно здоровых детей. Оценка ренальных функций проведена на основе определения уровня почасового диуреза, баланса массы тела, уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови, расчета скорости клубочковой фильтрации, а также доплерометрических скоростных характеристик на главных ренальных артериях.

**Результаты.** Доношенные новорожденные с тяжелой перинатальной патологией являются группой риска формирования полисистемных повреждений, в том числе ренальных дисфункций. Применение однократного внутривенного введения теофиллина в дозе 3 мг/кг способствует эффективной стимуляции диуреза и баланса массы тела, сопровождается уменьшением уровня креатинина и мочевины, увеличением скорости клубочковой фильтрации и позитивными изменениями ренальных доплерометрических характеристик.

**Выводы.** Учитывая позитивные результаты проведенного исследования, авторы считают необходимым продолжить изучение эффективности профилактического применения теофиллина доношенным новорожденным детям с тяжелыми нарушениями процессов ранней постнатальной адаптации с вовлечением большей когорты пациентов с целью внедрения данной терапии.

**Ключевые слова:** метилксантин, теофиллин, ренальные дисфункции, перинатальная патология, доношенные новорожденные дети.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.4(64):54-60;doi10.15574/PP.2015.64.54

### The experience to prevent renal dysfunctions in term infants with severe perinatal pathology

**A.G. Babintseva, Yu.D. Godovanets**

Higher State Educational Establishment «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

**Purpose** — to study the efficacy of a single intravenous dose of theophylline 3 mg/kg of the body weight in the first 60 minutes of life to form renal functions in term infants with clinical signs of severe perinatal pathology.

**Patients and methods.** A comprehensive clinical-paraclinical examination of 70 term infants at the end of the 1st and 5th day of their lives have been conducted. The main group (IA) included 25 infants with clinical signs of severe perinatal pathology who in addition to basic therapy received theophylline. The comparison group (IB) included 25 infants with analogical condition who received general complex of treatment. The control group (II) included 20 conditionally healthy infants. Renal functions were evaluated on the basis of detection of hourly diuresis, body mass balance, the levels of creatinine and urea in the blood

serum, calculation of glomerular filtration rate, and Doppler metric rate characteristics on the major renal arteries.

**Results.** Term infants with severe perinatal pathology present a risk group to form multisystem lesions including renal dysfunctions. Administration of a single intravenous injection of theophylline in the dose of 3 mg/kg promotes effective stimulation of diuresis and body mass balance, is accompanied by decreased levels of creatinine and urea, increased glomerular filtration rate and positive changes of renal Doppler metric characteristics.

**Conclusions.** Taking into account positive results of the study conducted, the authors consider it necessary to continue learning the efficacy of theophylline preventive administration for term infants with severe disorders of the early postnatal adaptation processes involving larger cohort of patients with the aim to introduce the presented therapy.

**Key words:** metilksantine, theophylline, renal dysfunctions, perinatal pathology, term infants.

Сведения об авторах:

**Бабинцева Анастасия Геннадиевна** — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет».

**Годованец Юлия Дмитриевна** — д.мед.н., проф. каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет».

Статья поступила в редакцию 25.11.2015 г.

## НОВОСТИ

### Разработана новая методика восстановления костей

Разработана новая методика восстановления костей. Исследователи из Мичиганского университета создали полимерные сферы, которые доставляют молекулу микроРНК в место повреждения кости.

Эта молекула настраивает существующие клетки на восстановление. Специалисты надеются, что вскоре в регенеративной медицине появятся новые методы лечения с использованием ДНК и РНК, передает MED Daily.

Ученые сравнивают свою технологию с руководителем, инструктирующим свою команду. Использование существующих клеток для восстановления избавляет

от необходимости в чужеродных клетках, которые обладают своими специфическими особенностями. Организм часто отторгает такие клетки.

Новая технология позволит выращивать кости в организме человека. Ее можно будет применять в операциях на костях, суставах и для лечения людей, страдающих от кариеса.

Ученые уже опробовали свою технологию на мышцах с остеопорозом. Специалистам удалось восстановить кости грызунов. В дальнейшем исследователи планируют протестировать технологию на более крупных млекопитающих, и только после этого — на людях.

*Источник: med-expert.com.ua*