




Ризик розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених при використанні метилксантинів

Л. С. Стрижак *^{A,B,C,D}, І. О. Анікін ^{E,F}, О. В. Спахі ^F

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

гостре пошкодження нирок, креатинін, метилксантини, новонароджений.

Патологія. 2021.

Т. 18, № 2(52).

С. 152-158

*E-mail:

lilija_stryzhak@ukr.net

Актуальним є вивчення нових можливостей застосування препаратів групи метилксантинів для запобігання прогресуванню гострого пошкодження нирок (ГПН) у доношених новонароджених із перинатальною асфіксією.

Мета роботи – оцінити ефективність та безпеку використання метилксантинів у доношених новонароджених для профілактики та консервативної терапії гострого пошкодження нирок.

Матеріали та методи. Для перевірки ефективності запропонованого способу терапії ГПН методом випадкового вибору обрали 38 немовлят, яких поділили на 2 групи. Догляд та інтенсивну терапію здійснили згідно з чинним законодавством (наказ МОЗ України № 225 від 28.03.2014 р.). Основна група (n = 20) отримувала терапію кофеїну цитратом, група порівняння (n = 18) – теофіліном, в яких запобігали розвитку гострого ураження нирок II та III стадії за KDIGO.

Результати. Вірогідна різниця за рівнем сироваткового креатиніну виявлена у групі кофеїну – показник був вищим за такий у групі порівняння, але не виходив за межі фізіологічної норми. Швидкість клубочкової фільтрації на 3 добу життя вища при використанні теофіліну, але в групі з використанням кофеїну була в межах референтних значень норми. Різницю за рівнем сечовини та темпом діурезу у групах не виявили. Результати показали відсутність статистичної значущості при використанні різних препаратів похідних метилксантинів, а саме теофіліну та кофеїну цитрату. Це пояснюється тим, що в основній групі 0 стадію ГПН за KDIGO мали 65,00 % (n = 13) пацієнтів, а I стадію – 35,00 % (n = 7), у групі порівняння – 55,56 % (n = 10) і 44,44 % (n = 8) відповідно. II та III стадії в обох групах дослідження не виявлені, отримані дані рівнозначні – U = 163,00, p = 0,6296. Однак застосування кофеїну цитрату може стати пріоритетним через кращий профіль безпеки порівняно з теофіліном. Кофеїн рідше викликає негативні наслідки, як-от непатологічне жовчне блювання, та має вірогідно нижчий відносний ризик виникнення цієї патології у малюків (RR 0,26 (95 % CI 0,10; 0,66)).

Висновки. Консервативна терапія метилксантинами в доношених новонароджених із перинатальною асфіксією запобігає розвитку II та III стадій ГПН за KDIGO. Необхідно продовжити накопичення матеріалу для підвищення статистичної вірогідності, а також для вивчення ранніх і віддалених наслідків такої терапії.

Key words:

acute kidney injury, creatinine, methylxanthines, newborn.

Pathologia

2021; 18 (2), 152-158

The risk of development of acute kidney injury in full-term infants with administration of methylxanthines

L. S. Stryzhak, I. O. Anikin, O. V. Spakhi

Exploring new possibilities for the use of methylxanthines to prevent the development of acute kidney injury (AKI) in full-term infants with perinatal asphyxia.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of methylxanthines in full-term infants for the prevention and conservative treatment of acute kidney injury.

Materials and methods. To test the effectiveness of the proposed method of AKI treatment, 38 infants were chosen and divided into 2 groups by random selection. Nursing and intensive care were according to current legislation (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 225 of March 28, 2014). The main group (n = 20) received therapy with caffeine citrate, the comparison group (n = 18) – theophylline. Both of these drugs were used to prevent the development of acute kidney injury – stage II and III according to KDIGO.

Results. A significant difference in serum creatinine was found in the main group - the level of serum creatinine was higher than in the comparison group, but did not exceed the physiological norm. GFR on the 3rd day of life was higher with administration of theophylline, but in the group of caffeine did not exceed the reference values of the norm. No differences between urea levels and diuresis rates were found in the groups. The initial results indicate the lack of statistical significance when using various drugs of the methylxanthine group, namely theophylline and caffeine citrate. This is explained by the fact that in the main group 65.00 % (n = 13) of patients had AKI stage 0 according to KDIGO, and 35.00 % (n = 7) had stage I. In the comparison group, 55.56 % (n = 10) and 44.44 % (n = 8), respectively. Stages II and III in both groups of the study did not develop, the obtained data are equivalent – U = 163,00; P = 0,6296. However, the use of caffeine citrate may become a priority due to a better safety profile compared to theophylline. Caffeine is less likely to cause adverse effects in the form of non-pathological bile vomiting and has significantly lower relative risk of non-pathological bile vomiting in infants (RR 0.26 (95 % CI 0.10; 0.66)).

Conclusions. Conservative methylxanthine therapy in full-term infants with perinatal asphyxia prevents the development of stages II and III of AKI according to KDIGO. However, it is necessary to continue the collection of material to increase the statistical significance, as well as to study the early and long-term consequences of this therapy.

Риск развития острого повреждения почек у доношенных новорожденных при использовании метилксантинов

Л. С. Стрижак, И. А. Аникин, О. В. Спахи

Сегодня актуальным является изучение новых возможностей применения препаратов группы метилксантинов для предотвращения прогрессирования острого повреждения почек (ОПП) у доношенных новорожденных с перинатальной асфиксией.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность использования метилксантинов у доношенных новорожденных для профилактики и консервативной терапии острого повреждения почек.

Материалы и методы. Для проверки эффективности предложенного способа терапии ОПП методом случайного выбора отобраны 38 младенцев, которых поделили на 2 группы. Уход и интенсивная терапия проведены в соответствии с действующим законодательством (приказ МЗ Украины № 225 от 28.03.2014 г.). Основная группа (n = 20) получала терапию кофеина цитратом, группа сравнения (n = 18) – теофиллином, у которых предупреждали развитие острого поражения почек II и III стадии по KDIGO.

Результаты. Достоверная разница по уровню сывороточного креатинина установлена в основной группе – показатель был выше группы сравнения, но не выходил за пределы физиологической нормы. Скорость клубочковой фильтрации на 3 сутки жизни выше при использовании теофиллина, но в группе с применением кофеина не выходила за пределы референтных значений нормы. Разница по уровню мочевины и темпу диуреза в группах не установлена. Результаты указывают на отсутствие статистической разницы при использовании различных препаратов группы метилксантинов, а именно теофиллина и кофеина цитрата. Это объясняется тем, что в основной группе 0 стадия ОПП по KDIGO отмечена у 65,00 % (n = 13) пациентов, I стадия – 35,00 % (n = 7); в группе сравнения – 55,56 % (n = 10) и 44,44 % (n = 8) соответственно. II и III стадии в обеих группах исследования не диагностированы, полученные данные равнозначны – U = 163,00; p = 0,6296. Однако применение кофеина цитрата может стать приоритетным из-за лучшего профиля безопасности по сравнению с теофиллином. Кофеин реже вызывает негативные последствия в виде непатологической желчной рвоты и имеет достоверно ниже относительный риск возникновения этой патологии у детей (RR 0,26 (95 % CI 0,10; 0,66)).

Выводы. Консервативная терапия метилксантинами у доношенных новорожденных с перинатальной асфиксией предупреждает развитие II и III стадий ГПН по KDIGO. Однако необходимо продолжить набор материала для повышения статистической достоверности, а также для изучения ранних и отдаленных последствий этой терапии.

Ключевые слова:
острое повреждение почек, креатинин, метилксантины, новорожденный.

Патология. 2021.
Т. 18, № 2(52).
С. 152-158

Гостре пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії (ВІТН), – серйозне захворювання, що є недооціненим і недостатньо вивченим в Україні та світі.

Гостре пошкодження нирок – швидке, протягом ≤48 годин підвищення рівня сироваткового креатиніну понад в 1,5 раза порівняно з вихідним рівнем або підвищення рівня креатиніну крові на 0,3 мг/дл і більше протягом 48 годин, та/або зниження темпу діурезу до значень менше ніж 0,5 мл/кг/год за 6 год [1].

Розрізняють низку етіологічних факторів ниркової дисфункції, але найчастішим є перинатальна асфіксія. Ренальна система – одна з найбільш уразливих щодо дії гіпоксії. Частота пошкодження нирок при перинатальній асфіксії із наступним розвитком гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) становить 65–70 % [2,3].

Порівняно з немовлятами старшого віку новонароджені мають певні фізіологічні характеристики, що підвищують ризик розвитку ГПН, включаючи вищу сприйнятливість до гіперперфузії, вищий судинний опір, підвищену активність реніну в плазмі та знижену реабсорбцію натрію в проксимальних канальцях [4].

Єдиним препаратом безпосередньо сечогінної дії є фуросемід – петльовий діуретик, який найчастіше використовують у невідкладних ситуаціях при ГПН у новонароджених [5]. Доведено, що профілактичне використання фуросеміду для інтенсивної терапії ураження нирок неефективне та навіть небезпечне. Будь-яких рекомендацій щодо частоти та тривалості застосування фуросеміду немає. Результати епідеміо-

логічних досліджень свідчать: застосування петльових діуретиків може збільшити смертність хворих із важким ураженням нирок у критичних станах.

Альтернативний спосіб – застосування антагоністів аденозинових рецепторів, тобто метилксантинів. Ця група препаратів може запобігати або корегувати аденозин-індуковану ренальну вазоконстрикцію. Використання метилксантинів – препаратів кофеїну цитрату та теофіліну – рекомендоване недоношеним новонародженим для профілактики приступів апное та регламентоване національним клінічним Протоколом надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами (наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008 р.). Препарати цієї групи мають інші механізми дії, важливі для критично хворих пацієнтів, зокрема діуретичний і ренопротекторний ефекти [6].

Нині для малюків із важкою перинатальною асфіксією, які мають високий ризик розвитку гострого ураження нирок, єдиний спосіб профілактики – можливість одноразового використання теофіліну, рекомендованого міжнародною групою експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes (2012 р.) із рівнем доказовості 2B, але без оголошення конкретної дози та часу введення [1].

Отже, оптимізація способу лікування гострого пошкодження нирок різного ступеня тяжкості в доношених новонароджених шляхом вивчення нових можливостей застосування препаратів групи метилксантинів – перспективний напрям наукового пошуку з проблеми неонатальної інтенсивної терапії ГПН.

Мета роботи

Оцінити ефективність і безпеку використання метилксантинів у доношених новонароджених для профілактики та консервативної терапії гострого пошкодження нирок на тлі гіпоксично-ішемічної енцефалопатії помірного або важкого ступеня.

Матеріали і методи дослідження

Припустили, що раннє призначення метилксантинів у немовлят дасть змогу досягти зниження частоти розвитку ГПН у стадії II та III за KDIGO, а застосування кофеїну буде безпечнішим та ефективнішим щодо теофіліну.

Для перевірки гіпотези на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених третинного рівня КНП «Запорізька обласна дитяча лікарня» ЗОР, яка є клінічною базою Запорізького державного медичного університету, здійснили проспективне, рандомізоване, контрольоване дослідження. У період із вересня 2019 р. до березня 2021 р. обрали 38 немовлят, народжених у терміні вагітності від 37 тижнів. Стаціонарну допомогу надавали новонародженим, які транспортовані з пологових будинків і госпіталів другого рівня надання допомоги.

Універсальна вимога – обов'язкова наявність діагностичних критеріїв асфіксії, а також клінічних ознак помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, яка потребувала у частини малюків виконання програми системної лікувальної гіпотермії, згідно з наказом МОЗ України від 28.03.2014 р. №225 (уніфікований клінічний протокол «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні»).

У дослідження залучили доношених новонароджених у гострому періоді помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, оцінка за шкалою Thompson (1979 р.) ≥ 10 балів (легка ГІЕ – 1–10 балів, помірна – 11–14 балів, важка – > 15 балів), вік ≤ 24 го-

дин від народження. У дослідження не залучали дітей із проявами затримки внутрішньоутробного розвитку, септичного процесу та інфекційними ураженнями ЦНС, вродженими вадами розвитку, з пологовими травматичними чи геморагічними пошкодженнями ЦНС, немовлят із гестаційним віком ≤ 37 тижнів, малюків із I стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Так, на початку, на етапі обстеження залучили 42 новонароджених, але надалі із дослідження виключили 4 малюків у зв'язку з вродженими вадами нирок ($n = 2$), геморагічним ураженням ЦНС ($n = 1$), розвитком раннього неонатального сепсису ($n = 1$) (рис. 1).

Для вивчення особливостей впливу різних препаратів групи метилксантинів на стан ренальної системи немовлят їх рандомізували на 2 групи за допомогою таблиці випадкових чисел, згенерованих у програмі Statistica.

В основну групу включили 20 пацієнтів, які отримували терапію кофеїну цитратом (Peuona®) в дозі навантаження 10 мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 12 годин у першу добу життя, в дозі підтримання 5 мг/кг з інтервалом 12 годин на 2 і 3 добу. Група порівняння – 18 новонароджених, репрезентативних за віком, статтю та терміном гестації, яким призначали лікування теофіліном (Еуфілін-Дарниця®) у дозі 3 мг/кг внутрішньовенно крапельно з інтервалом 6 годин протягом перших 3 днів життя. Функцію зовнішнього дихання в обох групах дітей протезували штучною вентиляцією легень (ШВЛ) до відновлення рівня свідомості, припинення судом та появи спроби самостійного дихання.

На 1, 3 і 5 добу після народження здійснювали комплексне оцінювання соматичного, неврологічного статусу малюків і стратифікацію ступеня тяжкості гострого пошкодження нирок за неонатальними модифікованими критеріями за шкалою KDIGO (2012 р.), використовуючи клінічні, біохімічні, ультразвукові методи дослідження та амплітудно-інтегровану енцефалографію (аЕЕГ) [7].

Для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за креатиніном використовували формулу Шварца: $ШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = k \times d (см) / \text{креатинін сироватки} (мкмоль/л) \times 0,0113$, де $k = 0,45$ для доношених новонароджених.

В обох групах із терапії виключили нефротоксичні препарати: аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні засоби, амфотерицин В тощо.

Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм Statistica 13.0 (№ ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (№ ліцензії 00331-10000-00001-AA404). У тексті й таблицях дані наведені як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу ознаки, $Me (Q1; Q3)$ (медіана вибірки із зазначенням інтерквартильного розмаху верхнього (75 %) та нижнього (25 %) квантилів) – при розподілі, що відрізнявся від нормального. Категоріальні змінні наведені як абсолютна кількість випадків (n) у групі та частота у відсотках (%). Для оцінювання вірогідності різниці абсолютних значень середніх величин між незалежними вибірками використовували непараметричні методи статистичного



Рис. 1. Критерії залучення та виключення пацієнтів із дослідження.

Таблиця 1. Характеристика груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 20)	Група порівняння (n = 18)	p	U
Термін гестації, тижні	39,00 (38,00; 40,00)	40,00 (38,00; 41,00)	0,3965	150,50
Маса тіла при народженні, кг	3,23 (2,96; 3,54)	3,46 (3,20; 3,57)	0,2604	141,00
Зріст, см	52,00 (51,00; 54,00)	53,00 (52,00; 55,00)	0,2422	139,50
Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині, бали	3,0 (2,50; 5,50)	4,00 (3,00; 6,00)	0,4130	151,50
Оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині, бали	5,50 (4,00; 7,00)	6,50 (5,00; 7,00)	0,3202	145,50
Реанімаційні заходи при народженні, n (%)	13 (65%)	13 (72,22%)	0,7148	167,00
Ступінь тяжкості ГІЕ за шкалою Thompson, бали	14,50 (13,00; 17,00)	13,00 (13,00; 16,00)	0,0593	115,00
Судоми, n (%)	16,00 (80,00 %)	16,00 (88,89 %)	0,6504	164,00
Лікувальна гіпотермія, n (%)	19,00 (95,00 %)	16 (88,89 %)	0,7589	169,00
Хлопчики, n (%)	12 (60 %)	12 (66,67 %)	0,7367	168,00
Дівчатка, n (%)	8 (40 %)	6 (33,33 %)		
Вагінальні пологи, n (%)	12 (60,00 %)	11 (61,11 %)	0,2729	142,00
Кесарів розтин, n (%)	8 (40,00 %)	7 (38,89 %)		
Вік на час надходження, години	7,50 (3,50; 10,50)	8,00 (6,00; 11,00)	0,4649	154,50

аналізу – критерій Манна–Вітні (U). Рівень $p < 0,05$ визначили як вірогідний у всіх тестах.

Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальними етичними комітетами усіх наведених у роботі установ. На здійснення досліджень отримали інформовану письмову згоду батьків.

Результати

Аналіз груп спостереження показав відсутність статистично вірогідної різниці за типом розродження матерів: в основну групу включили 12 (60,00 %) немовлят, народжених самостійно, та 8 (40,00 %) – шляхом кесаревого розтину; у групу порівняння – 11 (61,11 %) та 7 (38,89 %) відповідно, $U = 142,00$, $p = 0,2729$. Середня оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя в основній групі становила 3,00 (2,50; 5,50) бала, у групі порівняння – 4,00 (3,00; 6,00), $U = 151,50$, $p = 0,4130$. На п'яту хвилину життя немовлята мали 5,50 (4,00; 7,00) та 6,50 (5,00; 7,00) бала відповідно, $U = 145,50$, $p = 0,3202$. Первинну реанімацію в пологовій залі здійснили однакової кількості дітей – 13 (65,00 %) і 13 (72,00 %), $U = 167,00$, $p = 0,7148$. Немовлята надходили у клініку в першу добу життя. Середній вік для основної групи – 7,50 (3,50; 10,50) години, для групи порівняння – 8,00 (6,00; 11,00) години відповідно, показники зіставні – $U = 154,50$, $p = 0,4649$. Основна група та група порівняння репрезентативні за гестаційним віком, вагою при народженні, статтю (табл. 1).

Важкість стану малюків і перебіг ГІЕ підтверджено оцінкою за шкалою Thompson. Для немовлят основної групи показник становив 14,5 (13,0; 17,0) бала, а для групи порівняння – 13,0 (13,0; 16,0) бала, $U = 115,00$, $p = 0,0593$. Додатково моніторинг церебральних функцій показав різноманіття патологічних патернів аЕЕГ, а також судомну активність, зареєстровану і клінічно, і на аЕЕГ. Судоми визначили в однакової кількості дітей із груп дослідження – 16,00 (80,00 %) і 16 (88,89 %), $U = 164,00$, $p = 0,6504$.

Системну лікувальну гіпотермію здійснили за показаннями в обох групах дослідження: в основній – 19 (95,00 %), у групі порівняння – 16 (88,89 %) відповідно, $U = 169,00$, $p = 0,7589$. Не виявили вірогідну різницю показників під час погодинного визначення темпу ді-

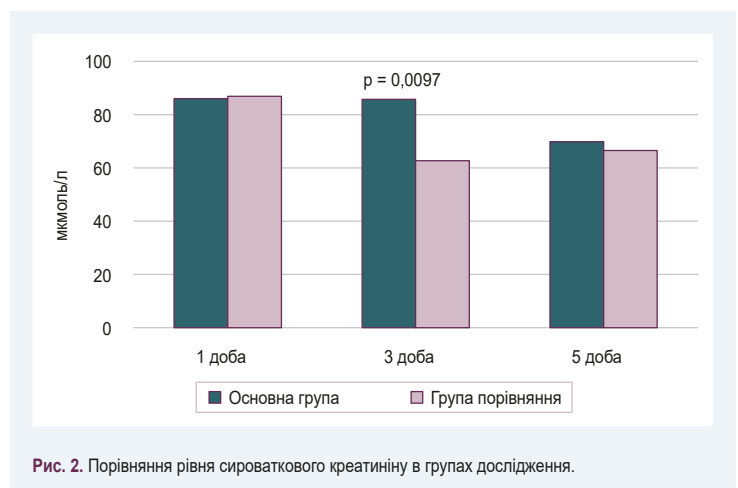


Рис. 2. Порівняння рівня сироваткового креатиніну в групах дослідження.

резу протягом перших 5 днів дослідження. Середні показники на 1, 3 та 5 добу для основної групи становили 2,20 (1,60; 3,65) мл/кг/год, 2,80 (2,40; 3,30) мл/кг/год і 2,50 (2,00; 3,55) мл/кг/год, для групи порівняння – 3,15 (2,60; 3,50) мл/кг/год, 3,00 (2,70; 3,60) мл/кг/год і 2,70 (2,20; 3,20) мл/кг/год відповідно, $U = 135,50$, $p = 0,1983$; $U = 142,00$, $p = 0,2729$; $U = 163,00$, $p = 0,6295$.

Досліджуючи біохімічний профіль, виявили: за рівнем сироваткового креатиніну групи не відрізнялися на 1 та 5 добу життя, показники становили 85,96 (67,47; 110,60) мкмоль/л та 69,84 (52,89; 101,07) мкмоль/л для основної групи, 86,88 (70,50; 97,49) мкмоль/л та 66,50 (57,24; 77,69) мкмоль/л відповідно для групи порівняння, $U = 157,00$, $p = 0,5107$ та $U = 164,00$, $p = 0,6504$. Однак виявили статистично вірогідне підвищення рівня креатиніну в немовлят, які отримували кофеїну цитрат, на 3 добу життя показник становив 85,76 (66,79; 98,93) мкмоль/л проти 62,71 (46,76; 72,72) мкмоль/л при застосуванні теофіліну. Втім рівень цього маркера в основній групі не перевищує гранично допустиму норму для новонароджених, $U = 91,00$, $p = 0,0097$ (рис. 2).

Аналізуючи рівень сечовини, визначили: в обох групах показники на 1, 3 та 5 добу відповідали фізіологічній нормі.

Показники ШКФ за креатиніном для обох груп у першу добу життя не мали статистично вірогідної різниці та становили 30,02 (22,54; 34,05) мл/хв/1,73м²

Таблиця 2. Порівняння наслідків лікування у групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 20)	Група порівняння (n = 18)	p	U
Тривалість ШВЛ, дні	5,99 (5,43; 7,99)	5,65 (4,62; 6,57)	0,1933	135,00
Тривалість перебування у ВАІТН, ліжко-дні	12,00 (9,50; 15,50)	11,00 (10,00; 13,00)	0,7925	170,50
Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні	24,00 (19,50; 32,50)	24,00 (20,00; 33,00)	0,9301	176,50

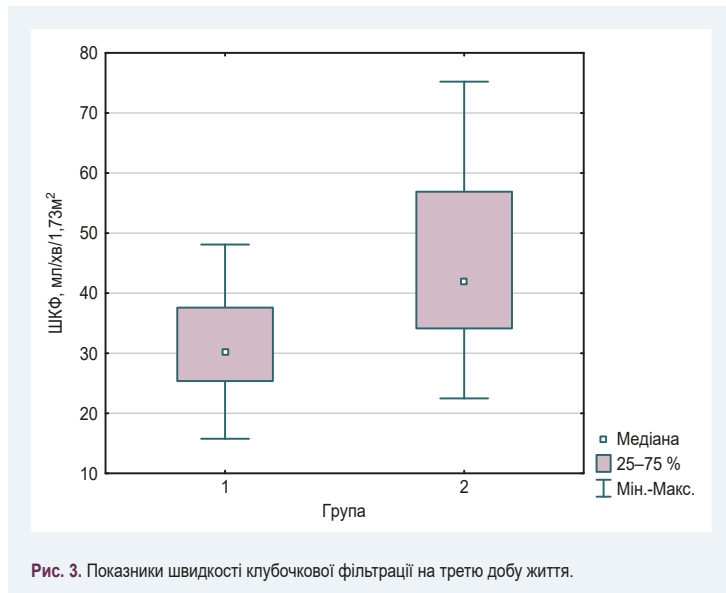


Рис. 3. Показники швидкості клубочкової фільтрації на третю добу життя.

для основної групи та 30,81 (27,49;37,55) мл/хв/1,73м² для групи порівняння, U = 143,00, p = 0,2860. На третю добу життя ШКФ достовірно вища при застосуванні теофіліну – 42,06 (34,14; 56,89) мл/хв/1,73м², а використовуючи кофеїну цитрат – 30,25 (25,37; 37,60) мл/хв/1,73м², U = 86,00, p = 0,0063, хоча результати не виходили за межі референтних значень норми (для новонароджених 3–7 днів – 20–30 мл/хв/1,73м²). На п'яту добу життя ШКФ не відрізнялася, становлячи 35,57 (26,01; 45,41) мл/хв/1,73м² в основній групі та 39,69 (31,95; 46,62) мл/хв/1,73м² у групі порівняння, U = 149,00; p = 0,3726 (рис. 3).

Додаткового призначення фуросеміду потребували 8 (40,00 %) немовлят основної групи та 5 (27,78 %) новонароджених групи порівняння за умови розвитку гіпергідратації в пацієнтів зі стабільною гемодинамікою та адекватним темпом діурезу, U = 158,00, p = 0,5296.

В основній групі у 65,00 % (n = 13) дітей вдалося запобігти розвитку ГПН, що відповідає 0 стадії за KDIGO, 35,00 % (n = 7) немовлят мали I стадію за KDIGO. У групі порівняння 0 стадія за KDIGO виявлена у 55,56 % (n = 10) малюків, I стадія за KDIGO – у 44,44 % (n = 8). II та III стадії за KDIGO в обох групах дослідження не виявлені, U = 163,00, p = 0,6296.

Центральну гемодинаміку підтримували введенням симптоміметиків та інотропів для забезпечення стабільного рівня артеріального тиску згідно з віковими нормами. Це забезпечувало достатню ниркову перфузію. Середня доза дофаміну для немовлят обох груп на першу добу дослідження становила 7,50 мкг/кг/хв (5,00; 10,00), U = 165,00, p = 0,6716; на 3 добу – 5,00 мкг/кг/хв (5,00; 10,00), U = 157,00, p = 0,5107 із поступовим зниженням дози та повним скасуванням до 5 дня, U = 167,00, p = 0,7148. Частина новонародже-

них – 6 (30,00 %) основної групи та 2 (11,11 %) групи порівняння – потребували додаткового призначення фенілефрину при зниженні системного артеріального тиску на тлі безперервної інфузії дофаміну в дозі ≥ 10 мкг/кг/хв, U = 146,00, p = 0,3274.

Групи спостереження не відрізнялися за тривалістю та типом респіраторної підтримки. В обох групах немовлятам здійснювали пролонговану штучну вентиляцію легень, середня тривалість на ШВЛ становила 5,99 (5,43; 7,99) дня в основній групі та 5,65 (4,62; 6,57) дня у групі порівняння, U = 135,00, p = 0,1933.

Не виявили різницю за кількістю ліжко-днів у відділенні інтенсивної терапії та у стаціонарі загалом: 12,00 (9,50; 15,50) та 24,00 (19,50; 32,50) дня для основної групи, 11,00 (10,00; 13,00) та 24,00 (20,00; 33,00) дня – для немовлят групи порівняння, U = 170,50, p = 0,7925 та U = 176,50, p = 0,9301 (табл. 2).

Обговорення

Результати дослідження показали ефективність застосування препаратів похідних метилксантинів для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених на тлі помірної чи важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Використанню теофіліну в новонароджених та вивченню його ефектів приділяють увагу і вітчизняні, й закордонні дослідники. Бабінцева А. Г. і співавт. показали, що призначення препаратів групи метилксантинів, діючою речовиною яких є теофілін, у доношених новонароджених із тяжкою перинатальною патологією, сприяє відновленню функцій сечовидільної системи (діурезу, балансу маси тіла, рівня креатиніну та ШКФ, реальних доплерометричних характеристик), значно поліпшує їх [8].

Сучасні дані наведені в метааналізі, здійсненому Girish Chandra Bhatt (2019 р.), із залученням 436 немовлят з асфіксією. З-поміж цих хворих 219 новонароджених отримували 1 дозу теофіліну для запобігання розвитку ГПН, а 217 дітей – плацебо. В результаті виявили зменшення частоти пошкодження нирок на 60 % у немовлят. Позитивні клінічні ефекти теофіліну пов'язані з підвищенням ШКФ і погодинного діурезу [9].

Інший узагальнений аналіз, виконаний Ioannis Bellos, включив 7 рандомізованих контрольованих досліджень із залученням 458 новонароджених з асфіксією: 231 дитина отримувала теофілін, 227 осіб залучені у групу порівняння. Доза теофіліну становила 5 мкг/кг для 5 досліджень і 8 мкг/кг для 2 досліджень. Виявили, що введення теофіліну асоціювалося зі значущим зниженням рівня креатиніну (MD: -0,57 мг/дл, 95 % ДІ: [-0,68, -0,46]), підвищенням ШКФ (MD: 13,79 мл/хв/1,73 м², 95 % ДІ: [11,91, 15,68]), збільшенням темпу діурезу, негативним балансом рідини та зниженням частоти розвитку гострого пошкодження нирок

Таблиця 3. Несприятливі наслідки при терапії метилксантинами у групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 20)	Група порівняння (n = 18)	p	U
Частота серцевих скорочень, уд./хв, 1 доба	112,50 (99,50; 133,00)	123,00 (115,00; 143,00)	0,0900	121,50
Частота серцевих скорочень, уд./хв, 3 доба	113,50 (105,00; 119,50)	127,50 (107,00; 144,00)	0,1694	132,50
Частота серцевих скорочень, уд./хв, 5 доба	139,00 (120,50; 148,50)	138,50 (130,00; 156,00)	0,6295	163,00
Непатологічне жовчне блювання	4,00 (20,00 %)	14,00 (77,78 %)	0,0025	76,00
Шлунково-кишкова кровотеча	1,00 (5,00 %)	2,00 (11,00 %)	0,7589	169,00
Порушення серцевого ритму	0	0	1,0000	180,00

(OR: 0,24, 95 % ДІ: [0,16, 0,36]) у новонароджених із помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією [10].

У нашому дослідженні також отримали дані, які вказують на ефективність використання теофіліну. Схема призначення відповідала рекомендаціям, що наведені в Neofax®2010, але дещо відрізнялась від інших досліджень. Утім нині оптимальна доза препарату не визначена, недостатньо вивчені також несприятливі результати у клінічній практиці.

Пошук відомостей у фаховій літературі показав, що майже відсутні дослідження щодо використання кофеїну цитрату для ренопротекції в доношених новонароджених. Але кофеїну цитрат використовують у недоношених новонароджених для зниження частоти та тяжкості пошкодження нирок. Так, у 2018 р. опубліковано результати міжнародного багатоцентрового когортного дослідження AWAKEN (Оцінювання всесвітньої епідеміології гострої ниркової травми в новонароджених) із залученням 675 недоношених новонароджених, які переведені у 24 відділення інтенсивної терапії госпіталів III та IV рівнів. Виявили, що ГПН мали 122 (18,1 %) немовлят у перші 7 днів життя. Ця патологія розвивалася рідше в новонароджених, яким профілактично вводили кофеїн, на відміну від тих, хто не отримував цей препарат (50 із 447 (11,2 %) проти 72 із 228 (31,6 %), $p = 0,01$). У разі застосування кофеїну в недоношених новонароджених рідше розвивалися II або III стадії пошкодження нирок за шкалою KDIGO [11].

Отже, обидва метилксантини мають позитивний ефект щодо гострого пошкодження нирок порівняно з плацебо.

У нашому дослідженні призначення кофеїну цитрату мало зіставну ефективність порівняно з теофіліном щодо профілактики розвитку ГПН у стадії II та III за KDIGO, а також хороший профіль безпеки.

Відомо, що нині є істотна перевага у призначенні кофеїну цитрату для запобігання апное й іншим хронічним захворюванням у недоношених новонароджених порівняно із теофіліном. Це підтверджують результати відомого багатоцентрового дослідження В. Schmidt із дуже великою вибіркою малюків. Автори повідомили і про короткострокову, і віддалену ефективність та безпеку терапії кофеїном у немовлят із дуже низькою вагою при народженні. Частота токсичності, спричинена цим лікарським засобом, доволі низька та має перевагу над іншими препаратами цієї групи [12].

До побічних наслідків, які притаманні метилксантинам, належать тахікардія, аритмія, зниження артеріального тиску, блювання, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія або альбумінурія. Є обмежена кількість публікацій щодо впливу метилксантинів або лікувальної гіпотермії на частоту цих проблем. Nukui J.

et al. опублікували роботу, в якій повідомили: діти, котрі зазнали впливу терапевтичної гіпотермії, на 26 % частіше (RR 6,0 (95 % CI 1,4; 25,4)) страждають від непатологічного жовчного блювання. Також у дослідженні завдяки математичній регресії показано відсутність впливу на виникнення блювання таких факторів, як сепсис, некоректне положення назогастрального зонда, неконтрольоване або неправильне введення опіоїдів і міорелаксантів [13].

У нашому дослідженні отримали дані, що вказують на вірогідно вищий відносний ризик виникнення непатологічного жовчного блювання в малюків, які отримували теофілін (RR 0,26 (95 % CI 0,10; 0,66)). Цю проблему виявили в 77,78 % немовлят групи порівняння та 20,00 % основної групи; вона повторювалася понад двічі за добу та потребувала призначення симптоматичної терапії, $U = 76,00$, $p = 0,0025$.

Отже, тип метилксантину впливає на виникнення непатологічного жовчного блювання в дітей, які зазнали терапевтичного охолодження. Використання кофеїну цитрату для запобігання ГПН у доношених новонароджених із ГІЕ може стати пріоритетним порівняно з теофіліном, враховуючи кращий профіль безпеки цього препарату.

Під час дослідження в малюків не виявили побічні ефекти, як-от порушення ритму, епізоди неконтрольованої тахікардії та гематурії (табл. 3).

Імовірно, нечисленна основна група – головне обмеження цього дослідження, а тому потрібно продовжити накопичення матеріалу для підвищення статистичної вірогідності та визначення ранніх і віддалених наслідків такої терапії.

Висновки

1. Консервативна терапія метилксантинами запобігає розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених із помірною або важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією у стадії II та III за KDIGO.

2. Використання кофеїну цитрату має переваги порівняно з теофіліном унаслідок кращого профілю безпеки препарату та знижує ризик розвитку негативних наслідків, як-от непатологічне жовчне блювання (RR 0,26 (95 % CI 0,10; 0,66), $p = 0,0025$).

Перспективи подальших досліджень. Необхідні масштабні дослідження щодо ефективності та безпеки застосування метилксантинів у доношених новонароджених із помірною чи важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією для запобігання прогресуванню гострого пошкодження нирок.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетиологічних уражень головного мозку, кишково-шлункового тракту, нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації 0118U007142.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 08.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 14.06.2021

Відомості про авторів:

Стрижак А. С., очний аспірант каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4204-2159](https://orcid.org/0000-0002-4204-2159)

Анікін І. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1125-0123](https://orcid.org/0000-0002-1125-0123)

Спахи О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7722-8730](https://orcid.org/0000-0001-7722-8730)

Information about authors:

Stryzhak L. S., PhD student of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Anikin I. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Spakhi O. V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Стрижак А. С., очный аспирант каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Аникин И. А., канд. мед. наук, доцент каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Спахи О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / J. A. Kellum, P. Aspin, R. S. Barsoum et al. *Kidney International Supplements*. 2012. Vol. 2, Iss. 1. P. 1-138.
- [2] Gupta C., Massaro A. N., Ray P. E. A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric nephrology*. 2016. Vol. 31, Iss. 7. P. 1167-1178. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3317-5>
- [3] Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia / S. Kaur, S. Jain, A. Saha et al. *Annals of tropical paediatrics*. 2011. Vol. 31, Iss. 2. P. 129-134. <https://doi.org/10.1179/146532811X12925735813922>
- [4] Libório A. B., Branco K. M., Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed research international*. 2014. Vol. 2014. P. 601568. <https://doi.org/10.1155/2014/601568>
- [5] The use of bumetanide for oliguric acute renal failure in preterm infants / M. Oliveros, J. T. Pham, E. John et al. *Pediatric critical care medicine*. 2011. Vol. 12, Iss. 2. P. 210-214. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e912a7>
- [6] A prospective assessment of the effect of aminophylline therapy on urine output and inflammation in critically ill children / R. F. Tamburro, N. J. Thomas, G. D. Ceneviva et al. *Frontiers in pediatrics*. 2014. Vol. 2. P. 59. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00059>

- [7] Neonatal Acute Kidney Injury / Selewski, D. T., Charlton, J. R., Jetton, J. G. et al. *Pediatrics*. 2015. Vol. 136, Iss. 2. P. e463-e473. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
- [8] Годованець Ю. Д., Бабінцева А. Г. Інтенсивна терапія новонароджених: удосконалення підходів корекції ренальних порушень за умови перинатальної патології. *Zdorov'e rebenka*. 2018. Т. 3, № 3. С. 302-310. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132913>
- [9] Theophylline and aminophylline for prevention of acute kidney injury in neonates and children: a systematic review / G. C. Bhatt, P. Gogia, M. Bitzan, Das R. R. *Archives of disease in childhood*. 2019. Vol. 104, Iss. 7. P. 670-679. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315805>
- [10] Bellos I., Pandita A., Yachha M. Effectiveness of theophylline administration in neonates with perinatal asphyxia: a meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2019. P. 1-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1673722>
- [11] Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study / M. W. Harer, D. J. Askenazi, L. J. Boohaker et al. *JAMA pediatrics*. 2018. Vol. 172, Iss. 6. P. e180322. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0322>
- [12] Caffeine therapy for apnea of prematurity / Schmidt B., Roberts R. S. et al. Davis P. *The New England journal of medicine*. 2006. Vol. 354, Iss. 20. P. 2112-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054065>
- [13] Non-pathological bilious vomiting complicating therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy in neonates: a retrospective cohort study / J. Hukui, S. Jones, K. Coughlin et al. *BMJ paediatrics open*. 2017. Vol. 1, Iss. 1. P. e000034. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000034>

References

- [1] Kellum, J. A., Aspin, P., Barsoum, R. S., Burdman, E. A., Goldstein, S. L., ... & Uchino, Shigehiko. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / *Kidney International Supplements*. 2012. Vol. 2, Iss. 1. P. 1-138.
- [2] Gupta, C., Massaro, A. N., & Ray, P. E. (2016). A new approach to define acute kidney injury in term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric nephrology*, 31(7), 1167-1178. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3317-5>
- [3] Kaur, S., Jain, S., Saha, A., Chawla, D., Parmar, V. R., Basu, S., & Kaur, J. (2011). Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia. *Annals of tropical paediatrics*, 31(2), 129-134. <https://doi.org/10.1179/146532811X12925735813922>
- [4] Libório, A. B., Branco, K. M., & Torres de Melo Bezerra, C. (2014). Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed research international*, 2014, 601568. <https://doi.org/10.1155/2014/601568>
- [5] Oliveros, M., Pham, J. T., John, E., Resheidat, A., & Bhat, R. (2011). The use of bumetanide for oliguric acute renal failure in preterm infants. *Pediatric critical care medicine*, 12(2), 210-214. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e912a7>
- [6] Tamburro, R. F., Thomas, N. J., Ceneviva, G. D., Dettorre, M. D., Brummel, G. L., & Lucking, S. E. (2014). A prospective assessment of the effect of aminophylline therapy on urine output and inflammation in critically ill children. *Frontiers in pediatrics*, 2, 59. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00059>
- [7] Selewski, D. T., Charlton, J. R., Jetton, J. G., Guillet, R., Mhanna, M. J., Askenazi, D. J., & Kent, A. L. (2015). Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*, 136(2), e463-e473. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
- [8] Годованець, Ю. Д., & Бабінцева А. Г. (2018). Інтенсивна терапія новонароджених: удосконалення підходів корекції ренальних порушень за умови перинатальної патології [Intensive care of newborns: improvement of approaches to the correction of renal disorders under perinatal pathology]. *Zdorovia dytyny*, 13(3), 302-310. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132913>
- [9] Bhatt, G. C., Gogia, P., Bitzan, M., & Das, R. R. (2019). Theophylline and aminophylline for prevention of acute kidney injury in neonates and children: a systematic review. *Archives of disease in childhood*, 104(7), 670-679. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315805>
- [10] Bellos, I., Pandita, A., & Yachha, M. (2019). Effectiveness of theophylline administration in neonates with perinatal asphyxia: a meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 1-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1673722>
- [11] Harer, M. W., Askenazi, D. J., Boohaker, L. J., Carmody, J. B., Griffin, R. L., Guillet, R., Selewski, D. T., Swanson, J. R., Charlton, J. R., & Neonatal Kidney Collaborative (NKC) (2018). Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study. *JAMA pediatrics*, 172(6), e180322. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0322>
- [12] Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., Tin, W., & Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group (2006). Caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*, 354(20), 2112-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054065>
- [13] Hukui, J., Jones, S., Coughlin, K., Levin, S., & Foster, J. R. (2017). Non-pathological bilious vomiting complicating therapeutic hypothermia for hypoxic ischaemic encephalopathy in neonates: a retrospective cohort study. *BMJ paediatrics open*, 1(1), e000034. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000034>