



Л.Ф. Долотова, В.В. Эстрин

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ГЕМАТОКРИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ СЕЛЕНАЗЫ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: Dolotoval@rambler.ru

Цель: улучшение результатов лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС), находящихся в критических состояниях, путем использования селена.

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных с РДС и ПП ЦНС, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Обследовано 76 новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Рандомизация осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел. В I группе (n=36) вводили селеназу в дозе 10 мкг/кг/сут внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней, II группа (n=40) – группа контроля.

Результаты: в процессе испытания выявлено и статистически достоверно доказано, что в группе детей, получавших селеназу, происходит увеличение в 1,01 раз ($p < 0,05$) уровня гематокрита.

Выводы: повышение уровня гематокрита, способствовало снижению (в 1,1 раза) частоты развития анемий у детей I группы и тем самым сократило длительность проводимой ИВЛ и продолжительность госпитализации.

Ключевые слова: гематокрит, селен, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

L.F. Dolotova, V.V. Estrin

DYNAMICS OF CHANGES OF THE HEMATOKRIT LEVEL IN NEWBORNS IN CRITICAL CONDITIONS IN RESPONSE TO SELENASE'S INTRODUCTION

Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Dolotoval@rambler.ru

Purpose: To improve the results of treatment of newborns with respiratory distress syndrome (RDS) and perinatal CNS (central nervous system PP), being in critical conditions, by selenium use.

Materials and Methods: blind, controlled, randomized clinical trial application of selenase in newborn babies with RDS and PP CNS with artificial ventilation (AV) was carried out. 76 newborn children being in a critical condition were surveyed. Randomization was carried out by a computer program of a random number generator. In Group I (n = 36), selenase was entered in doses of 10 mg / kg / day intravenously slowly for 10 days, II group (n = 40) - control group.

Results: during the test it was found and statistically proved that the group of children receiving selenase, there is an increase by 1,01 times ($p < 0,05$) level of hematocrit.

Summary: level increase of hematocrit, promoted decrease (by 1,1 times) frequencies of development of anemias at children of the I group and by that, reduced the duration of carried-out IVL and hospitalization duration.

Keywords: hematocrit, selenium, respiratory distress syndrome at newborn babies.

Введение

Респираторный дистресс-синдром (РДС) остаётся одной из главных причин развития дыхательной недостаточности и является наиболее часто встречающимся патологическим состоянием у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Кроме того, несмотря на множество предлагаемых методов лечения РДС, летальность и число осложнений

при этой патологии очень высоки и достигают, по данным различных авторов, от 5 до 40%.

К числу наиболее часто встречающихся осложнений, кроме синдрома системной воспалительной реакции, пневмоний, трахеобронхитов, относится анемия, которая усугубляется к тому же частыми заборами крови для исследований у детей с РДС.

Следует сказать, что анемией у новорожденных считают снижение содержания эритроцитов и/или гемо-



глубина в единице объема крови, которое зависит от возраста. Так у здоровых новорожденных первой недели жизни уровень гемоглобина (Hb) ниже 145 г/л, число эритроцитов ниже $4,5 \times 10^{12}/л$ и гематокрит (Ht) менее 0,4 (показатели «красной» крови) являются диагностическими критериями в постановке диагноза анемии [1].

Что касается детей с РДС, находящихся на ИВЛ, то уровень гемоглобина менее 130 г/л свидетельствует не просто о наличии анемии, а является прямым показанием к проведению операции по переливанию компонентов крови [2].

Кроме того, большую информативность о состоянии показателей «красной» крови несет исследование уровня гематокрита.

Как известно, гематокрит - это доля (%) от общего объема крови, которую составляют эритроциты и содержащийся в эритроцитах гемоглобин.

Учитывая то обстоятельство, что гематокрит отражает соотношение эритроцитов и плазмы крови, то любые, качественные или количественные изменения эритроцитов не могут не сказаться на функции отдельных органов и систем и всего организма в целом.

Необходимо отметить, что в состав эритроцитов входит фермент глутатионпероксидаза, являющийся ключевым ферментом системы защиты клеток от окислительного стресса. В свою очередь, активность глутатионпероксидазы напрямую зависит от уровня обеспеченности организма селеном [3]. Дело в том, что в активный центр глутатионпероксидазы входит 4 атома селена.

Селен - это эссенциальный микроэлемент, основной биологической функцией которого является антиоксидантная защита [4, 5].

Однако действие селена на организм многогранно, это не только уравнивание процессов в системе перекисного окисления липидов - антиоксидантной системы (ПОЛ-АОС), но и антиканцерогенное, антимутagenное, детоксицирующее, противовоспалительное, противомикробное, противовирусное, иммуномодулирующее действие [6, 7].

По данным Angstwurm и соавт. показано, что редукция уровня селена в плазме ассоциирована со снижением активности глутатионпероксидазы, для которой необходим селен [8].

Кроме того, исследования кинетики селена показывают отрицательную корреляционную связь между уровнем селена плазмы и выраженностью окислительного стресса, что может быть основанием для прогнозирования исхода заболевания [9].

В последние годы уделяется большое внимание применению микроэлементов в лечении больных в критических состояниях [9].

Принимая во внимание наличие таких физиологических особенностей у новорожденных, как: высокая чувствительность тканей к перекисному повреждению, преобладание прооксидантов над антиоксидантами, низкая активность глутатионпероксидазы, низкий уровень витамина Е и таких микроэлементов, как селен (Se⁺), медь (Cu⁺), цинк (Zn⁺⁺) [1, 10], то определенную перспективу в лечении детей с РДС и перинатальным поражением ЦНС, по нашему мнению, может

внести применение селена и, в частности, такого препарата, как СЕЛЕНАЗА (Selenase[®], Biosyn, Германия), представленного в виде пентагидрата селенита натрия.

При выполнении нашего исследования была замечена динамика изменений уровня гематокрита в ответ на введение селеназы. В связи с чем после предварительного проведенного анализа литературных данных, не выявившего каких-либо упоминаний о влиянии селеназы на показатели «красной» (эритроциты-гемоглобин-гематокрит) крови, нами принято решение провести дальнейшее исследование в этом направлении.

Цель исследования - улучшение результатов лечения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и перинатальным поражением ЦНС, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), путем использования селена, за счет повышения уровня гематокрита и тем самым снижения частоты развития анемий.

Материалы и методы

В Федеральном государственном бюджетном учреждении Ростовского НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России на базе реанимационного отделения было проведено контролируемое рандомизированное слепое клиническое испытание применения селеназы у новорожденных, находящихся в критических состояниях.

На проведение исследования было получено согласие локального независимого этического комитета (ЛНЭК) (согласно выписке из протокола № 18/2, от 26.11.2008). Исследование проводилось с учетом предварительно полученного информированного согласия родителей ребенка.

В исследование вошло 76 новорожденных находящихся на ИВЛ.

Согласно дизайну пациенты включались в исследование, если соответствовали следующим критериям: 1) имели респираторную патологию (МАС, МАП, пневмония, ателектазы легких) и перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС); 2) срок гестации соответствовал 38-40 неделям; 3) имели вес при рождении не менее 2500 граммов; 4) поступали в отделение реанимации на ИВЛ не позднее 28-х суток.

Критерии исключения: 1) применения любых селеносодержащих препаратов до поступления в АРО; 2) наличие генетических аббераций; 3) наличие множественных врожденных пороков развития.

С момента поступления в АРО проведена рандомизация (методом компьютерной программы генератора случайных чисел по номеру истории болезни), в результате которой сформированы две группы.

В I группу (n = 36) вошли новорожденные, получавшие селеназу. Пациенты II группы (n = 40) селеназу не получали (группа контроля).

Новорожденные I и II групп получали стандартную интенсивную терапию, соответствующую тяжести состояния и заболевания, принятую в реанимационном отделении.

Критериями назначения терапии селеназой служили: 1) четный личный номер, полученный в результате рандомизации; 2) наличие письменного информированного согласия родителей ребенка.



Критериями досрочного прекращения терапии селеназой являлось любое изменение состояния, представляющее собой угрозу для жизни пациента.

Селеназа вводилась внутривенно струйно медленно в дозе 10 мкг/кг один раз в сутки в течение 10 дней.

Всем пациентам ежедневно исследовали общий клинический анализ крови, выполняемый на автоматическом гематологическом анализаторе "CelltacF" MEK-8222J/K, (Япония).

Анализ и статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов при-

кладных программ «Мегастат» и Statistica-6. Результаты считались статистически достоверными при значениях ошибки первого рода (p) < 0,05.

Результаты и обсуждение

Интерпретируя результаты общего клинического анализа крови (ОАК), который детально исследовали при поступлении, на 5 и 10 сутки, нами замечены следующие изменения гематокрита (табл.1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика изменений гематокрита у пациентов исследуемых групп

Группа с селеназой	Ht при поступлении	Ht 5 день	Ht 10 день
Me	45,45	46	44
Kv_75%	49,7	50	46,8
Kv_25%	40,6	40	39
Группа без селеназы	Ht при поступлении	Ht 5 день	Ht 10 день
Me	45,45	44,05	40
Kv_75%	49,7	47,35	42,8
Kv_25%	40,6	40,1	35

К 5 суткам в I группе на фоне введения селеназы происходит повышение уровня гематокрита (в 1,01 раза), и хотя к 10 суткам уровень этого показателя несколько снижается (до 44%) от момента поступления, все же он соответствует пределам нижней границы нормы.

Что касается II группы, без применения селеназы, то к 10 суткам отмечается прогрессивное снижение уровня гематокрита в 1,13 раз от момента поступления, что, в свою

очередь, в 1,1 раза меньше, чем уровень гематокрита у детей I группы, выявленный к концу 10 суток.

Кроме того, эти различия по гематокриту в обеих группах носят статистически достоверный характер и четко прослеживаются к концу 10 суток (табл. 2). Так, к 10 суткам ошибка первого рода в группе детей, получавшей селеназу, составила 0,021926, а в группе без применения последней - $p = 0,021887$, что еще раз подтверждает истинность полученных в результате расчета значений (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика изменений гематокрита в обеих группах с указанием ошибки первого рода

Группа	Ht 1 день	Ht 5 день	Ошибка первого рода 1-5 день	Ht 10 день	Ошибка первого рода 1-10 день
(I) группа (n=36)	45,45	46	$p = 0,213101$	44	$p = 0,021926$
(II) группа (n=40)	45,45	44,05	$p = 0,213043$	40	$p = 0,021887$

Кроме того, еще раз подчеркнем, что ретроспективный анализ литературных данных не выявил упоминаний о действии селеназы на показатели «красной» крови, однако в нашей работе эти изменения были отмечены, и так как они имеют статистическую обоснованность и достоверность, мы не могли оставить их без внимания.

По нашему мнению, увеличение уровня гематокрита можно объяснить тем, что при введении селеназы происходит активация такого селенсодержащего фермента как глутатионпероксидаза, входящего в состав эритроцитов и напрямую зависящая от уровня селена в организме (по данным Назаренко Г.И. и др.), референсный диапазон

глутатионпероксидазы в эритроцитах составляет от 29,6 до 82,9 МЕ/г Нв) [11]. Может быть, благодаря этому факту количество эритроцитов и гемоглобина у детей I группы находилось в диапазоне нормативных значений и в меньшей степени осложнялось развитием анемий, требовавших немедленной трансфузии компонентов крови по жизненным показаниям у пациентов с РДС, находящихся на ИВЛ. Достаточно сказать, что к концу 10 суток количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрита составили соответственно: $4,2 \cdot 10^{12}/л$, 133 г/л и 44% - в группе пациентов, получавших селеназу, и $4,0 \cdot 10^{12}/л$, 127 г/л и 40% - в группе контроля.



В дополнение следует сказать, что в течение многих лет врачами нашего отделения было замечено, что дети с РДС, находящиеся в критических состояниях, намного труднее снимаются с аппарата ИВЛ при наличии некорригированной анемии. И это понятно, так как при дефиците эритроцитов и гемоглобина не выполняется основная кислородо-транспортная функция, что приводит, в свою очередь, к возникновению различных по патогенезу видов гипоксий (гемической, гипоксической, гистотоксической) и усугублению и без того плохого состояния, возникает замкнутый круг.

Подводя итог вышесказанному, отметим, что дети I группы, получавшие селеназу, намного быстрее были экстубированы и переведены на самостоятельное дыхание, а

также быстрее переводились в отделение патологии новорожденных по сравнению с группой контроля (рис. 1).

Проверку статистической достоверности различий результатов длительности ИВЛ и продолжительности госпитализации в исследуемых группах осуществляли с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок. Так, в группе детей, получавших селеназу, ($n=36$) длительность пребывания на ИВЛ составила $4,6 \pm 0,82$ дня, что в 1,6 раза меньше ($p < 0,05$), чем в группе без применения селеназы, составившей $7,4 \pm 1,38$ дней.

Продолжительность госпитализации также была статистически достоверно ниже (в 1,36 раза) ($p < 0,05$) в I группе, чем во II, и составила соответственно $9,3 \pm 1,32$ и $12,7 \pm 2,17$ койко-дней.

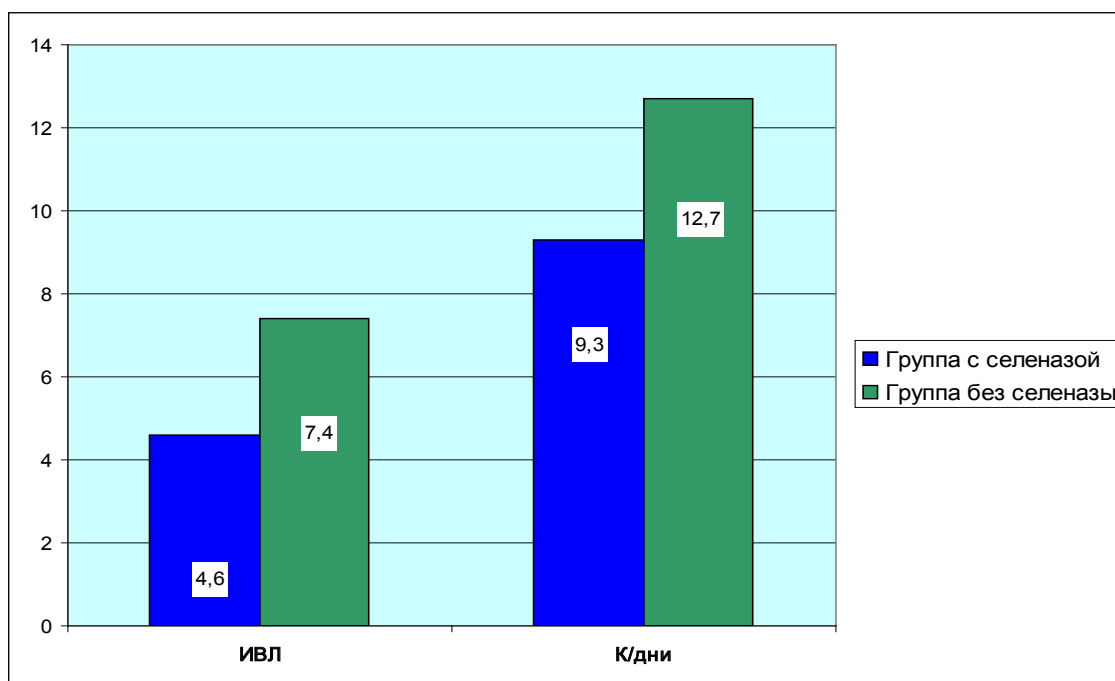


Рис. 1. Продолжительность ИВЛ и длительность госпитализации в исследуемых группах

Выводы

1. Установлено и статистически достоверно доказано, что при введении селеназы отмечается повышение в 1,01 раза ($p < 0,05$) уровня гематокрита, что, по нашему мнению, способствовало поддержанию показателей «красной» крови (эритроцитов-гемоглобина-гематокрита) в пределах нормативных значений и, в свою очередь, мень-

шей по частоте (в 1,1 раза) развития анемии.

2. Доказано, что применение селеназы в стандартной интенсивной терапии у новорожденных с РДС и перинатальным поражением ЦНС статистически достоверно снизило длительность проводимой ИВЛ (в 1,6 раза) ($p < 0,05$) и продолжительность госпитализации (в 1,36 раза) ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т.П. – 3-е изд., исправл. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
2. Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
3. Гоголева И.В., Громова О.А. Селен. Итоги и перспективы применения в педиатрии// Практика педиатра. – 2009. – № 3. – С. 6-9.
4. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Рош М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
5. Дубина Е.Е. Некоторые особенности функционирования ферментной антиоксидантной защиты плазмы крови человека / Е.Е. Дубина // Биохимия. – 2005. – № 2. – С. 3-18.
6. Гмошинский И.В., Мазо В.К., Тутельян В.А., Хотимченко С.А. Микроэлемент селен: роль в процессах жизнедеятельности: обзорная информация // Экология моря, НАН Украины. – 2000. – №54. – С. 83-6.
7. Daniels L., Gibson R., Simmer K. Selenium status of preterm infants: the effect of postnatal age and method of feeding// Acta Paediatr. 1997. 86. P.281-288.



8. Angstwurm M.W.A, Engelmann L., Zimmermann T. et al. 2007. Selenium in Intensive Care (SIC) Study: Results of a prospective randomised, placebocontrolled, multiple-centre study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis and septic shock.// Crit. Care Med. V.35. P.118-126.
9. Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Микроэлементные комплексы в клинической медицине. URL: <http://medi.ru/doc/321301.htm> (дата обращения 12.04.2013).
10. Chugh SN, Jain S, Agrawal N, Sharma A. Evaluation of oxidative stress before and after haemodialysis in chronic renal failure. J Assoc Physicians India. 2000; 48(10):981-4.
11. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. http://www.pointofview-online.ru/literature/2_266.html от 22.08.2013 (09:29) (дата обращения 12.04.2013).

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.36+616-074+612.015.3

**Н.А. Друккер¹, В.А. Линде¹, А.С. Дегтярева¹, Т.Н. Погорелова¹,
З.С. Крымшохалова²**

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА КЛЕТОЧНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ

¹ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: biochem@rniiar.ru;

² ГБУЗ «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения и курортов КБР,
КБР, г. Нальчик, ул. Шогенова, 4, E-mail: Zarema-kr@mail.ru

Цель: изучение роли внутриклеточных биорегуляторов в формировании плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности в I триместре.

Материалы и методы: Обследовано 106 женщин (с угрозой прерывания беременности в 6-12 недель – 54, с физиологическим течением – 52), в сыворотке крови которых определяли фоллистатин, активин А, гликоделин А, ФНО-α, ИЛ-1β, СЭФР-А иммуноферментным методом.

Результаты: Установлено нарушение существующей взаимосвязи между изученными биорегуляторами, обеспечивающими инвазию трофобласта.

Выводы: Дисбаланс указанных регуляторных полипептидов приводит к изменению их взаимодействия, обуславливающего нарушение nidации плодного яйца, и отклонению в инвазии трофобласта, что лежит в основе формирования плацентарной недостаточности, создающей условия для прерывания беременности.

Ключевые слова: угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, внутриклеточные регуляторы.

**N.A. Drukker¹, V.A. Linde¹, A.S. Degtyareva¹, T.N. Pogorelova¹,
Z.S. Krymshokalova²**

THE EFFECT OF THE IMBALANCE OF CELLULAR REGULATORS ON THE FORMATION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH THREATENED MISCARRIAGE IN THE FIRST TRIMESTER

¹ Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: biochem@rniiar.ru;

² State Budgetary Health Care Institution "Perinatal Centre" of the Ministry of Health and Resorts of the
Kabardino-Balkar Republic,
4, Shogenova Str., Nalchik, Kabardino-Balkar Republic, E-mail: Zarema-kr@mail.ru