



УДК: 616-053:31+616-2-022 · 7-[547·789·8]

Л.Ф. Долотова

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕНТАГИДРАТА СЕЛЕНИТА НАТРИЯ НА РАЗВИТИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО СЕПСИСА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ (СДР) И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИВЛ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43/38/2. E-mail: Dolotoval@rambler.ru*

Цель: улучшение результатов лечения доношенных новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ, связанное с уменьшением частоты возникновения бактериальных осложнений, путём использования пентагидрата селенита натрия.

Материалы и методы: проведено контролируемое рандомизированное клиническое исследование применения пентагидрата селенита натрия. Обследовано 76 новорожденных находящихся в критическом состоянии. В I группе (n=36), кроме стандартной интенсивной терапии принятой в отделении, вводили пентагидрат селенита натрия в дозе 10 мкг/кг/сут внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней, II группа (n=40) – группа контроля.

Результаты: в ходе исследования обнаружено, что из 76 пациентов сепсисом заболели 11 человек (14,5%). В I группе (получавшей пентагидрат селенита натрия) сепсис наблюдался у 2 (5,5%) новорожденных, тогда как во II группе, у 9 (22,5%) новорождённых.

Выводы: в процессе испытания выявлено и статистически достоверно доказано, что в группе детей получавших пентагидрат селенита натрия, сепсис развивался в 4,5 раза реже ($p < 0,05$), чем во второй.

Ключевые слова: селен, сепсис, синдром дыхательных расстройств новорожденных.

L.F. Dolotova

INFLUENCE OF PROPHYLACTIC PENTAHYDRATE OF SELENIT OF SODIUM ON THE FREQUENCY OF THE DEVELOPMENT OF BACTERIAL SEPSIS AT FULL-TERM NEWBORN BABIES WITH THE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND THE CEREBRAL ISCHEMIA, BEING ON AVL

*Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43/38/2 st. Mechnikova, Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: Dolotoval@rambler.ru.*

Purpose: the aim of the study was to improve the results of treatment of the full-term babies with SDR and cerebral ischemia, being on AVL, connected with a decrease of the incidence of bacterial complications, by using sodium selenite pentahydrate.

Materials and methods: controlled randomized blind clinical test of application of sodium selenite pentahydrate at newborns with RDS and the cerebral ischemia being on the artificial ventilation of lungs (AVL) was carried out. 76 newborn children being in a critical condition were surveyed. Randomization was carried out by a method of the computer program of a random number generator. In I group (n=36), entered sodium selenite pentahydrate in a dose of 10 mkg/kg/days intravenously slowly, within 10 days, II group (n=40) – group of control.

Results: sepsis as a complication of the underlying disease, developed in 11 (14,5%) patients from 76 patients included in the study. Moreover, in group I (treated by selenase) sepsis occurred in 2 (5,5%) infants, while in group two II, in 9 (22,5%) patients.

Summary: thus, in our study conclusive, statistically significant evidence was obtained that, using sodium selenite pentahydrate is not only a significant decrease (4.5-fold) ($p < 0.05$).

Key words: selenium, sepsis (SIRS), respiratory distress syndrome of newborns.



Синдром дыхательных расстройств (СДР), по данным ВОЗ, на протяжении последних лет занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и перинатальной смертности, причём среди как доношенных, так и среди недоношенных детей [1]. Основным методом лечения новорождённых с СДР, до сих пор, остаётся своевременно начатая искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), которая может привести к возникновению бактериальных осложнений [2]. Одним из самых грозных осложнений, встречающихся при проведении различных видов респираторной поддержки у новорождённых с СДР, является синдром системной воспалительной реакции (SIRS) или сепсис. Необходимо отметить, что несмотря на интенсивное внедрение нанотехнологий появления более мощных антибактериальных препаратов, а также нового поколения современной аппаратуры, больших достижений в лечении сепсиса не отмечается. Количество летальных исходов при SIRS/сепсисе достигает порядка 15 - 50% [3]. Однако в последние годы появилось множество работ о положительном влиянии селена (селеносодержащих препаратов) на организм, который способен влиять на причинно-следственные механизмы развития тяжёлых инфекций, а также контролировать и ограничивать свободно радикальное окисление липидов, тем самым, предотвращая функциональные органно-системные расстройства [4, 5]. Более того, в исследованиях Angstwurm M.W.A. et al. (2007), Berger M.M. et al. (2007), Heyland D.K. et al. (2007) доказано, что применение адъювантной высокодозной терапии пентагидратом селенита натрия (Selenase[®], Biosyn, Германия) снижает летальность у пациентов с выраженным сепсисом и септическим шоком [6, 7, 8]. Кроме того, установлено, что у новорождённых отмечается низкая обеспеченность селеном [9], в связи с чем применение селеносодержащих препаратов вносит определённую перспективу в лечении СДР осложнённого сепсисом. Однако большинство работ по изучению действия пентагидрата селенита натрия проводилась у недоношенных детей [10, 11]. Информация о применении пентагидрата селенита натрия у доношенных новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ, отсутствует, что и определяет актуальность настоящих исследований.

Цель исследования - улучшение результатов лечения доношенных новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ, связанное с уменьшением частоты возникновения бактериальных осложнений, путём использования пентагидрата селенита натрия.

Материал и методы

На базе детского реанимационного отделения ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России, было проведено открытое проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности пентагидрата селенита натрия (торговое название Selenase[®], Biosyn, Германия) у доношенных новорождённых с СДР, находящихся на ИВЛ. Данное исследование проводилось с соблюдением

этических норм и с учётом предварительно полученного добровольного информированного согласия родителей ребёнка.

В исследование включено 76 новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ. Все пациенты находились в тяжёлом или крайне тяжёлом состоянии, обусловленном симптомами дыхательной недостаточности (оценка по шкале Даунса составила $8,5 \pm 1,5$ балла), родились с оценкой по шкале Апгар на первой минуте $3,1 \pm 1,1$ балла (на 5-ой минуте $5,1 \pm 1,1$), в сроке гестации $39,1 \pm 1,1$ недель, массой тела 3350 ± 250 г, и поступили в отделение детской анестезиологии и реаниматологии (ДАРО) в первые 48 часов жизни. При поступлении в АРО новорождённые были разделены на 2 клинические группы. Рандомизация осуществлялась методом компьютерной программы генератора случайных чисел. Если в результате программы выпадал номер от 1 до 50, дети включались в I группу ($n=36$), если выпадал номер от 51 до 100, дети включались во II группу ($n=40$) составившую группу сравнения. Детям I группы ($n=36$) вводили пентагидрат селенита натрия в дозе 10 мкг/кг/сут, внутривенно струйно медленно, в течение 10 дней. Доза 10 мкг/кг/сут соответствовала рекомендациям по дозированию данного препарата у детей [14, 15, 16, 17]. Новорождённые I и II групп получали стандартную интенсивную терапию включающую респираторную терапию, антибактериальную, инфузионно-трансфузионную, парентеральное питание, соответствующую тяжести состояния и заболевания, принятую в реанимационном отделении. Однако детям I группы ($n=36$) дополнительно вводили пентагидрат селенита натрия в указанной дозировке.

Новорождённым, вошедшим в исследование, проводилось полное клиничко-лабораторное обследование в следующие сроки: при поступлении в ДАРО, на 3-5 сутки, 10 сутки или в исходе заболевания. Лабораторные методы исследования включали в себя оценку: 1) общего клинического анализа крови (выполняемого на автоматическом гематологическом анализаторе "CelltacF"МЕК-8222J/К, (Япония) ежедневно); 2) биохимию крови (общий белок, мочевины, креатинин); 3) тест на прокальцитонин; 4) комплексное бактериологическое обследование посевов крови, мочи, мазков из пупочной ранки, глаз, носа, зева, трахеи, смыва из эндотрахеальной трубки, ликвора (при необходимости) (с целью идентификации возбудителей и определения антибиотикочувствительности).

Анализ и обработку статистических данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Мегастат» и «Statistica-6». Результаты считались статистически значимыми при значениях ошибки первого рода ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Анализ литературных данных показал, что применение селеносодержащих препаратов способствует не только, снижению ССВР/сепсиса [6, 7, 8, 12], но и уменьшению тяжести септического процесса, что мы и наблюдаем в нашей работе. Из 76 пациентов вошедших в исследование, сепсис, как осложнение основного



заболевания, развился у 11 (14,5%) человек. Причём, в I группе (получавшей пентагидрат селенита натрия)

ССВР наблюдался у 2 (5,5%) новорождённых, тогда как во II группе, у 9 (22,5%) (рис.1).

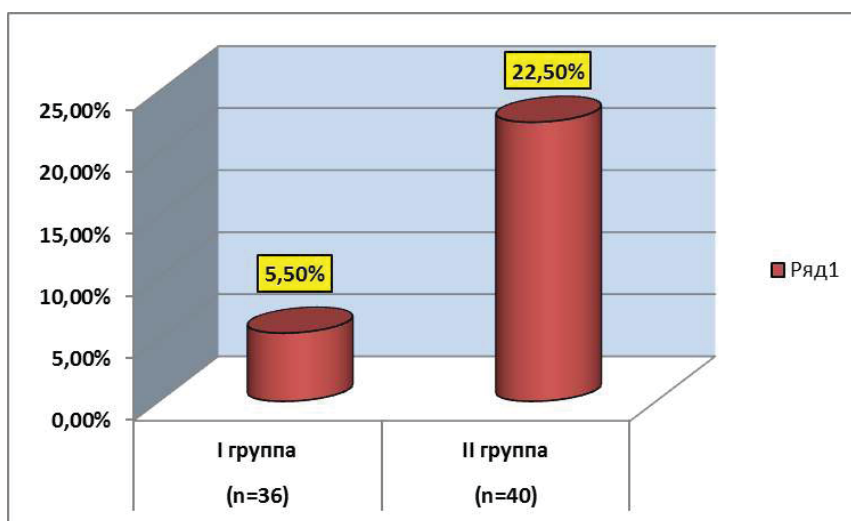


Рис. 1. Частота развития сепсиса в I и II группах

Следует отметить, что у 3 (7,5%) из 9 пациентов 2-й группы сепсис протекал в форме септикопиемии с явлениями гнойного менингита, менингоэнцефалита, двухсторонней пневмонии, а также с явлениями эндотоксикоза и полиорганной недостаточности (ПОН). У остальных детей обеих групп развивался острый неонатальный сепсис в форме септицемии (10,5%).

Для постановки клинического диагноза «сепсис» использовалось сочетание не менее двух симптомов синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) с обязательным наличием любого гнойно-воспалительного очага, с положительной гемокультурой либо с наличием клинических признаков инфекции [3].

Клинические симптомы, сопровождавшие острый неонатальный сепсис у доношенных новорождённых с СДР и церебральной ишемией в обеих группах не имели статистических различий ($p > 0,05$) и были следующими:

выраженная бледность кожных покровов, с сероватым оттенком на фоне мраморности (100%), периферический акроцианоз (81, 8%), венозная сеть на передней брюшной стенке (91%), вздутие живота (91%), гепатоспленомегалия (100%); в лёгких при аускультации крепитирующие хрипы (100%), тахикардия 165-180 ударов в минуту (100%), приглушенность сердечных тонов (100%), систолический шум на верхушке сердца (100%).

Лабораторные данные (биохимия крови) выявленные у новорождённых с СДР, осложнённым сепсисом, также не имели статистических различий между I и II группами ($p > 0,05$): гипераммониемия (мочевина крови $12,4 \pm 2,4$ ммоль/л), гиперкреатининемия (креатинин крови = $133,72 \pm 22,4$ мкмоль/л), гиперлактатемия (лактат крови = $7,8 \pm 3,03$ ммоль/л), снижение клиренса эндогенного креатинина = $27,24 \pm 12,04$ мл/мин), гипоальбуминемия (альбумин = $31,76 \pm 3,7$ г/л) (рис. 2).

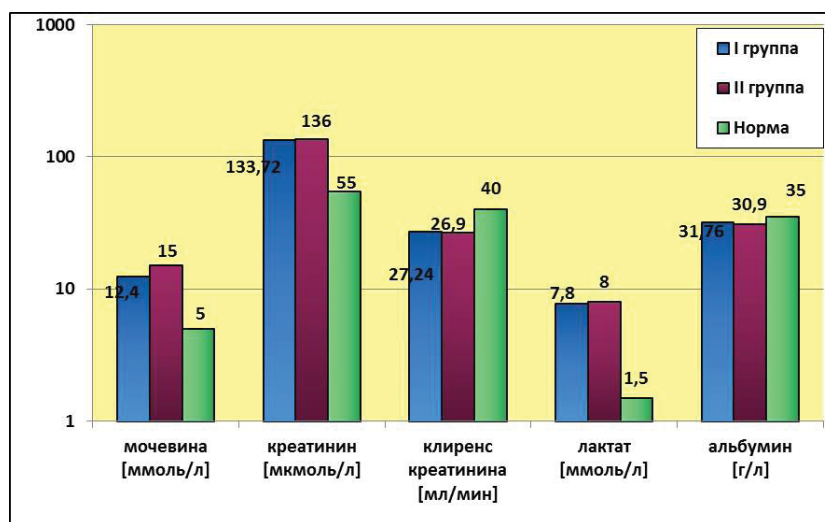


Рис. 2. Биохимические показатели при сепсисе в I и II группах, в сравнении с нормой



Подтвердить диагноз ССВР/сепсиса, позволили следующие критерии: 1) в общем анализе крови – тенденция к гиперлейкоцитозу с нейтрофиллёзом или лейкопенией: лейкоциты крови от 14 до 20×10⁹/л – отмечались у 5 пациентов (45%); лейкоциты крови от 21 до 30×10⁹/л – у 2 детей (18%); лейкоциты крови свыше 30×10⁹/л – у 2 (18%); лейкопения (5×10⁹/л) у 1 ребёнка (9%); нормальное количество лейкоцитов крови у 1 новорождённого (9%); 2) тест на прокальцитонин (ПКТ), нг/мл: ПКТ > 10 нг/мл зарегистрирован у 7 (63,6%) пациентов из 11; ПКТ ≥ 2 нг/мл – отмечался у 2 (18%); ПКТ ≥ 0,5 нг/мл – отмечался у 2 (18%); 3) показатели раннего и позднего апоптоза лимфоцитов, (норма: 9 и 0,5 соответственно), %: ранний апоптоз лимфоцитов от 10% до 15% – у 5 детей (45,4%), от 16% до 20% – у 3 пациентов (27,3%), свыше 20% – у 3 новорождённых (27,3%); поздний апоптоз лимфоцитов от 0,6% до 1,0% – у 1 ребёнка (9%), от 1,1% до 3,0% – у 7 пациентов (63,6%), свыше 3,0% – у 3 детей (27,3%); 4) показатель С - реактивного белка (СРБ), мг/л: СРБ = 6 мг/л – отмечался у 2 (18,2%) пациентов; СРБ = 12 мг/л – у 3 (27,3%) человек; СРБ = 18 мг/л – у 4 (36,4%) человек; СРБ = 20 мг/л и выше – у 1 (9%) ребёнка и ещё у одного новорождённого (9%) показатель СРБ был отрицательным.

Необходимо отметить, что у 5 (45%) новорождённых из 2-й группы диагноз сепсиса был подтверждён наличием положительной гемокультуры (кровь набирали из периферической вены в строго асептических условиях при поступлении в ДАРО и в динамике). В 2 случаях, возбудителем являлся *Staphylococcus gallinarum*, в третьем – *Enterococcus faecium*, в четвертом – *Staphylococcus haemolyticus*, в пятом – дрожжеподобные грибы рода *Candida*, в остальных 6 случаях кровь оставалась стерильной. Вышеуказанная флора (стафилококки и энтерококки) сохранили чувствительность только лишь к ванкомицину и линезолиду. Основными путями заражения новорождённых были зев (27,3%) и трахея (72,7%).

У двух новорождённых 2-й группы (n=40), в связи с появлением судорожного синдрома, выбухание и пульсации большого родничка, с лечебно-диагностической

целью проводили люмбальную пункцию. Анализ ликвора выявил следующие изменения: реакция Панди (+), белок = 0,099 г/л, цитоз – 84/3, нейтрофилы = 60%, лимфоциты = 40%, бактерии (+), эритроциты неизмененные (++) , ликвор вытекал под давлением (частыми каплями или струйно); в другом случае – ликвор мутный вязкий, реакция Панди (++++), цитоз – не подсчитан, нейтрофилы = 60%, лимфоциты = 40%. Вышеуказанные изменения ликвора у новорождённых с СДР позволили поставить диагноз гнойного менингита.

Таблица 1

Распределение и расчёт критерия Фишера-Ирвина

Группы	Критерий Фишера-Ирвина		
	сепсис	нет сепсиса	Всего
I группа (n=36)	2	34	36
II группа (n=40)	9	31	40
Всего	11	65	76

Несмотря на то что ни один ребёнок заболевший сепсисом не имел летальный исход, чётко прослеживается связь частоты развития сепсиса в исследуемых группах с применением пентагидрата селенита натрия.

С целью проверки гипотезы о том, что использование пентагидрата селенита натрия снижает частоту развития ССВР (сепсиса), произведён точный расчёт критерия F (критерий Фишера-Ирвина) в отношении двусторонней альтернативы при 5%-ном уровне значимости (таблица 1). При расчёте данного критерия, получен следующий результат: различия достоверны (p = 0,0358).

Таким образом, в ходе нашего исследования было получено неопровержимое статистически значимое доказательство того, что при использовании пентагидрата селенита натрия, происходит значительное снижение заболеваемости сепсисом среди новорождённых с СДР и церебральной ишемией, находящихся на ИВЛ.

ЛИТЕРАТУРА

- William D. Fraser. Amnionfusion for the Prevention of the Meconium Aspiration Syndrome / D. William Fraser et al. // N. Engl. J. of Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 909-917.
- Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / В.К. Таточенко. – М.: «ПедиатрЪ», 2012. – 480 с.
- Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. – М.: Изд. Мокеев, 2001. – С. 44-45.
- Makhoul I.R. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24-42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants / I.R. Makhoul, R.N. Sammour, E. Diamond et al. // Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 23. – P. 373-381.
- Knuppel R.A. Oxidative Stress and Antioxidants: Preterm Birth and Preterm Infants / R.A. Knuppel, I. Mohamed, J. Jamest, J. Martin Tucker and John C. Morrison // J. Preterm Birth - Mother and Child. – 2012. – N 5. – P. 125-150.
- Angstwurm M.W.A. 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 / M.W.A. Angstwurm, L. Engelmann, T. Zimmermann et al. // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 118-126.
- Berger M.M. Trace element requirements in critically ill burned patients / M.M. Berger, A. Shenkin // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2007. – Vol. 21, N 1. – P. 44-48.
- Heyland DK. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? / D.K. Heyland // Crit Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 153-156.
- Заугстад О.Д. Недоношенный ребёнок / О.Д. Заугстад, перев. Проф. Е.Н. Байбариной, М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2012. – 192 с.
- Daniels L. Randomised clinical trial of parenteral selenium supplementation in preterm infants / L. Daniels, R. Gibson, K. Simmer // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. – 1996. – Vol. 74. – P. 158-164.
- Darlow B.A. The New Zealand Neonatal Study Group. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: A randomized controlled trial / B.A. Darlow, C.C. Winterbourn, T.E. Inder, P.J. Graham, J.E. Harding, P.J. Weston, N.C. Austin, D.E. Elder, N. Mogridge, I.N. Buss, K.B. Sluis // Journal of Pediatrics. – 2000. – Vol. 136. – P. 473-480.
- Zimmermann T. et al. Selensubstitution bei Sepsis patienten. Eine prospectiv randomisierte Studie / T. Zimmermann, S. Albrecht, H. Kuhne Vogelsang U., R. Grutzmann., S. Kopprasch // Med. Klein. – 1997. – Vol. 3. – P. 3-4.

ПОСТУПИЛА 14.09.2015