

Реанимация глубоко недоношенных новорожденных в родильном зале: меньшие концентрации кислорода переносятся лучше.

Источник.

Vento M., Moro M., Escrig R., et al. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. Pediatrics 2009;124;e439-e449. [Medline абстракт.](#)

Выхаживание новорожденных с экстремально низким гестационным возрастом (ЭНГВ) – ≤ 28 недель – неуклонно улучшается со второй половины 1990-х годов. В тоже время в структуре смертности новорожденных с ЭНГВ 32% приходится на потери в условиях родового зала, причем максимально высокие значения регистрируются при гестационном возрасте от 23 до 25 недель. Протезирование дыхательной функции с высоким содержанием кислорода во вдыхаемой смеси способствует развитию хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ). Процесс раскрытия легких под влиянием положительного давления контура в сочетании с высокой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси оказывают влияние на воспалительно – измененные еще в дородовом периоде плодовые структуры, что индуцирует развитие системной воспалительной реакции, и, в конечном итоге, приводит к развитию бронхо – легочной дисплазии (БЛД). В экспериментальных и клинических условиях гипероксия сопровождается выраженными повреждениями развивающихся головного мозга, легких, миокарда и почек. Избыточная оксигенация способствует формированию свободных кислородных радикалов (СКР), вступающих в химические реакции с многочисленными молекулами – белками, жирами, ДНК и РНК, существенно влияя на их структуру и функцию. В экспериментальных исследованиях установлено, что СКР, оказывая свое влияние на молекулярном уровне, способствуют развитию апоптоза альвеолярного эпителия. Система антиоксидантной защиты развивается во время внутриутробной жизни сравнительно поздно, в связи с чем недоношенные новорожденные наиболее подвержены отрицательному влиянию избытка кислорода. Этим объясняются рекомендации по исключению гипероксии при проведении реанимационных мероприятий недоношенным в неонатальном периоде. Предполагается, что низкая концентрация кислорода при проведении реанимационных мероприятий сопровождается менее выраженным окислительным стрессом и воспалением, а следовательно, приводит в дальнейшем к менее выраженной кислородной зависимости, меньшей потребности в проведении вспомогательной искусственной вентиляции легких и/или снижает вероятность развития БЛД. С целью оценки данной гипотезы предпринято клиническое исследование группы новорожденных с ЭНГВ. При этом проведено сопоставление концентрации кислорода при проведении реанимационных мероприятий с биологическими маркерами окислительного стресса и воспаления и результатами лечения.

Методы и ход исследования.

В проспективное клиническое исследование включались новорожденные с ЭНГВ (≤ 28 недель беременности по результатам пренатальной эхографии). Исследование выполнялось в двух центрах третьего уровня, расположенных в Испании, в течение 30 месяцев – с сентября 2005 г. по март 2008 г. Отобранные новорожденные методом случайной выборки распределялись на две подгруппы – с низкой (30%) и высокой (90%) фракцией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2). При проведении исследования использовались высокие уровни FiO_2 в связи с тем, что в недавно опубликованном мета – анализе установлена высокая смертность новорожденных при проведении реанимационных мероприятий новорожденным с использованием чистого кислорода. Мероприятия, проводимые в родовом зале, тщательно регистрировались с целью последующего анализа вероятных ошибок. Протокол исследования был принят этическими и научно – исследовательскими комитетами обоих центров, в которых проводилось исследование. В отношении каждого новорожденного при включении в исследование родители давали информированное согласие. Основные оцениваемые результаты – неонатальная смертность (смертность до 28 суток жизни) и наличие БЛД, определяемое как кислородная зависимость при достижении постконцептуального возраста 36 недель. В качестве второстепенных результатов оценивались длительность кислородотерапии, искусственной вентиляции легких и применение сурфактанта. Оценивались также биохимические маркеры окислительного стресса и уровни провоспалительных цитокинов, а также их взаимосвязь с развитием БЛД.

Проведение реанимационных мероприятий преследовало цель достичь уровня SpO_2 75% на 5-й и 85% – на 10-й минутах жизни новорожденного. Кроме того, осуществлялось подразделение на подгруппы в зависимости от гестационного возраста – 27 – 28 недель и ≤ 26 недель, с целью достижения однородной репрезентативности результатов в зависимости от срока беременности.

Новорожденные исследуемой группы должны были удовлетворять одному из следующих критериев необходимости проведения реанимационных мероприятий: (1) отсутствие самостоятельного дыхания после 1 минуты жизни; (2) брадикардия (частота сердечных сокращений < 60 в минуту) в течение ≥ 2 минут, угнетение двигательной активности и/или гипотония; (3) неэффективная вентиляция, определяемая с помощью аускультации и/или на основании недостаточной экскурсии грудной клетки. Критерии исключения из проведения анализа – (1) отсутствие точных сведений о гестационном возрасте или (2) наличие тяжелых врожденных аномалий развития либо хромосомных заболеваний. Из 106 новорожденных, в анализ не включены 9 пациентов из группы с низкой, и 10 – из группы с высокой концентрацией кислорода, вследствие отказа родителей от включения в исследование. Соответственно, в обеих группах умерло 4 и 3 новорожденных, в отношении которых не удалось получить необходимые клинические данные.

Реанимационные

мероприятия.

Новорожденным с частотой сердечных сокращений (ЧСС) примерно 80 – 100 в минуту и неадекватным дыханием в течение первых 2 минут жизни первоначально проводилась вентиляция маской (5 – 8 см водного столба) с использованием T – образного коннектора (Neopuff; Fisher & Paykel Healthcare, Penmure, New Zealand). При недостаточной клинической эффективности проводимых мероприятий в дальнейшем проводилась искусственная вентиляция легких с периодическим созданием повышенного давления в дыхательных путях. Новорожденным с гестационным возрастом <27 недель выполнялась интубация трахеи. При гестационном возрасте 27 – 28 недель выполнялась неинвазивная вентиляция легких в течение нескольких минут, и только в случае отсутствия клинического эффекта производилась интубация трахеи. При искусственной вентиляции легких с периодическим созданием повышенного давления в дыхательных путях первоначально устанавливались следующие параметры: давление на вдохе – 20 см водного столба; на выдохе – 5 см водного столба. Если в течение двух минут не отмечалось улучшение состояния новорожденного, то производилась настройка параметров вентиляции с целью достижения указанного выше уровня SpO₂. Непосредственно после рождения на правое запястье устанавливался датчик монитора, обладающего функцией двухсекундного усреднения показателя (Radical 7; Masimo, Irvine, CA), с целью мониторинга SpO₂. Для достижения необходимых значений SpO₂ производилось титрование FiO₂, причем изменения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси осуществлялось каждые 60 – 90 секунд – временного интервала, в течение которого отмечалось изменения показателей насыщения крови кислородом. Резкое изменение показателей FiO₂ (>10% каждые 30 секунд) не допускалось с целью профилактики спазма легочных сосудов. Эффективность проводимых реанимационных мероприятий оценивалась на основании изменений ЧСС. При наличии брадикардии (ЧСС ≤60 в минуту) в течение >30 секунд FiO₂ увеличивалась до 100%. Регистрация значений SpO₂ осуществлялась постоянно до момента прекращения кислородотерапии с последующим анализом результатов мониторинга.

Лабораторные

исследования.

Образцы крови отбирались из пуповины до момента ее пережатия непосредственно в родовом зале (в объеме 3 мл), и в последующем у новорожденного на 1 и 7 сутки жизни. Один миллилитр цельной крови использовался для определения восстановленного глутатиона (ВГ) и окисленного глутатиона (ОГ). Два миллилитра крови центрифугировались (скорость 2000 об/мин в течение 20 минут), надосадочная жидкость разливалась в две пробирки, емкостью по 0,5 мл и подвергалась глубокой заморозке (–80°C). В содержимом одной из пробирки осуществлялось определение фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкин-8 (ИЛ-8). Оставшаяся часть пробы вновь подвергалась глубокой заморозке. Также глубокой заморозке подвергались образцы мочи (–80°C). Определение ВГ и

ОК осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. ФНО-α и ИЛ-8 определялись с помощью проточной цитометрии (CBA Flex Set System; Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Для определения о-тирозина, фенилаланина, 8-гидроки-2'-дезоксигуанозина и 2'-дезоксигуанозина использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии / масс – спектрометрии. Исследование метаболитов изопростана и изофуранов осуществлялось с помощью метода газовой хроматографии / масс – спектрометрии.

Результаты.

Всего под наблюдением находились 37 новорожденных, которым первичная реанимационная помощь осуществлялась с низкой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси, и 41 – у которых применялась высокая концентрация кислорода.

Основные перинатальные характеристики и особенности оказания первичной реанимационной помощи в родовом зале между группами достоверно не различались. Однако на момент транспортировки в отделение реанимации и интенсивной терапии в группе с низкими содержанием кислорода во вдыхаемой смеси во время проведения реанимационных мероприятий у большей доли новорожденных для обеспечения дыхания было достаточным использование окружающего воздуха (28 из 37 [75,6%] и 23 из 41 [56,0%]; $p < 0,05$).

Показатели, отражающие действительные значения SpO₂, регистрировались в среднем на 76±13 секундах после рождения ребенка. В группе, где изначально при проведении реанимационных мероприятий использовались низкие концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, постепенно FiO₂ увеличивалось в среднем до 55% к 5-й минуте жизни. При этом в группе, где реанимационные мероприятия первоначально проводились при высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, FiO₂ постепенно уменьшался и составлял к 5-й минуте жизни также 55%. Таким образом, между исследуемыми группами достоверные различия FiO₂ отмечены только в течение первых 4 минут жизни ($p < 0,01$), и не регистрировались в дальнейшем. Не зарегистрировано различий между группами в отношении ЧСС.

Запланированные уровни SpO₂ были достигнуты к 5-й и 10-й минутам жизни в обеих группах обследованных новорожденных. При этом в обеих группах в течение первых 30 минут жизни не зарегистрировано достоверных различий SpO₂.

В группе новорожденных, которым при оказании первичной реанимационной помощи использовались низкие концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, достоверно меньше были продолжительность кислородотерапии (6 дней [границы 1 – 67] и 22 дня [границы 7 – 132 дня]; $p < 0,01$), продолжительность искусственной вентиляции легких (13 дней [границы 6 – 57] и 27 дней [границы 10 – 98 дней]; $p < 0,01$) и продолжительность респираторной терапии с постоянным повышенным давлением в дыхательных путях (4 дня [границы 1 – 38] и 12 дней [границы

6 – 45 дней]; $p < 0,05$). Кроме того, среди новорожденных данной группы зарегистрирована достоверно меньшая частота развития БЛД (6 из 37 [15,4%] и 13 из 41 [31,7%]; $p < 0,05$). Не обнаружено статистически значимых различий между исследуемыми группами по таким показателям, как неонатальная (≤ 28 суток жизни) смертность (4 из 37 [10,8%] и 3 из 41 [7,3%]), количество внутрибольничных инфекций (10 из 37 [27,0%] и 9 из 41 [23,5%]), наличие функционирующего артериального протока (19 из 37 [51,3%] и 27 из 41 [65,8%]), перивентрикулярные/интравентрикулярные кровоизлияния III/IV степени (7 из 37 [18,9%] и 5 из 41 [12,2%]) и ретинопатия недоношенных (4 из 37 [10,8%] и 6 из 41 [14,6%]). Соотношение ОГ/ВГ в пуповинной крови, отобранной при рождении, достоверно не различалось между группами. Однако, в первые и третьи сутки жизни обнаружены достоверные изменения указанного соотношения между группами с высокой и низкой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси (соответственно, в первые сутки – $13,36 \pm 5,25$ и $8,46 \pm 3,87$; $p < 0,01$; на третьи сутки – $8,87 \pm 4,40$ и $6,97 \pm 3,11$; $p < 0,05$). Не обнаружено статистически значимых различий между группами по экскреции с мочой метаболитов изопростана в первые и седьмые сутки жизни. В группе, где при проведении реанимационных мероприятий использовались высокие концентрации кислорода, в первые сутки жизни отмечено достоверно большее выведение с мочой изофуранов ($p < 0,01$), однако данные различия между группами нивелировались к концу первой недели жизни.

Также, установлено достоверное увеличение экскреции с мочой о-тирозина при использовании высокой концентрации кислорода во время проведения первичной реанимации новорожденных в первые ($p < 0,05$) и седьмые ($p < 0,05$) сутки жизни. Аналогичные результаты получены в отношении экскреции окисленного гуанозина ($p < 0,01$ для первых и седьмых суток жизни).

ФНО- α исследовался серийно в конце 1,2,3 и 5 недель жизни. При этом в конце первой недели жизни в группе, где применялись низкие концентрации кислорода при оказании первичной помощи в родовом зале, установлены более низкие значения ФНО- α ($2,64 \pm 0,94$ пкг/мл и $3,47 \pm 1,12$ пкг/мл; $p < 0,05$). Однако, впоследствии при серийном исследовании различий между группами не обнаружено. Уровень ИЛ-8 в плазме крови также различался между обеими исследуемыми группами: в первые 3 недели жизни концентрация ИЛ-8 в плазме крови была достоверно выше при использовании высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. В обеих группах развитие БЛД зарегистрировано у 17 детей, в то время как у 59 – не отмечено возникновения заболевания. Обнаружены достоверная положительная корреляция между уровнем ОГ плазмы крови на 3-и сутки жизни и экскрецией изофурана в конце первой недели жизни с развитием БЛД. Аналогичная взаимосвязь установлена для соотношений о-тирозин/фенилаланин и 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин/2'-дезоксигуанозин.

Выводы.

Новорожденные с ЭНГВ неспособны поддерживать эффективное дыхание, в связи с чем возникает необходимость в проведении искусственной вентиляции легких под повышенным давлением и в кислородотерапии непосредственно в родильном зале. В проведенном исследовании подтверждено, что начальная величина FiO_2 30% и последующее титрование с целью достижения определенных показателей SpO_2 эффективно и безопасно. Адекватная оксигенация представляет собой важный компонент лечения недоношенных новорожденных с заведомо недостаточной функцией органов дыхания. В тоже время оксигенотерапия может способствовать развитию повреждения легочной ткани. Избыточное количество кислорода инициирует процесс образования свободных радикалов, что, в свою очередь, посредством увеличения продукции провоспалительных цитокинов, оказывает отрицательное влияние на развитие легочной ткани. В настоящем исследовании при использовании высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси во время проведения первичной реанимации новорожденных обнаружены биохимические изменения, свидетельствующие о наличии оксидативного стресса. Более того, в исследовании обнаружена взаимосвязь между биохимическими маркерами оксидативного стресса и развитием в последующем БЛД, что свидетельствует о влиянии гипероксии на развитие данного заболевания. Исследователи считают, что даже кратковременная гипероксия вызывает длительный и потенциально опасный оксидативный стресс, что, по-видимому, также объясняется незрелостью антиоксидантной системы. Авторы отмечают возможные ограничения исследования. Во-первых, – это отсутствие слепого метода при его выполнении. Во-вторых, – небольшая численность наблюдений.