

## ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК:616-036.882-08-053.31

*Ю. С. Коржинський*

Львівський національний медичний університет  
ім. Данила Галицького  
(м. Львів, Україна)

## СКІЛЬКИ КИСНЮ ПОТРІБНО? НОВА ПАРАДИГМА ПЕРВИННОЇ РЕАНІМАЦІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ

**Ключові слова:** *новонароджений, гіпоксія, асфіксія, реанімація, кисень, повітря, гіпероксія.*

**Резюме.** *В кінці минулого десятиліття відбулося якісне переосмислення накопичених на той час даних щодо застосування кисню в процесі первинної реанімації новонароджених. Відомий феномен т.зв. кисневого парадоксу, коли застосування кисню на фоні гіпоксії у живих організмів, що не можуть жити без кисню, викликає оксидативний стрес та провокує ушкодження тканин, на додаток до тих, які викликані гіпоксією. Оксидативний стрес співвідноситься з запаленням, ростом клітин, їх проліферацією та диференціацією. Гіпероксія викликає ураження легень, пригнічує альвеоляризацію і ріст легень, здійснює шкідливий вплив на незрілу нервову систему. Мета-аналіз 10 рандомізованих і квазі-рандомізованих клінічних досліджень засвідчив зниження летальності доношених новонароджених у випадку початку реанімаційних заходів з використання повітря у порівнянні з використанням 100% кисню. У 2010 р було прийнято міжнародний консенсус з неонатальної реанімації з рекомендаціями застосовувати повітря, а не 100% кисень, у якості початкового реанімаційного газу. Дані щодо реанімації недоношених немовлят дещо обмежені. Застосування повітря, як початкового газу, може бути недостатнім для досягнення бажаної оксигенації, тоді як 100% кисень викликає надмірну оксигенацію. В процесі реанімаційних заходів як доношених, так і недоношених новонароджених рекомендується титрація концентрації кисню в киснево-повітряній суміші, орієнтуючись на цільові показники сатурації.*

У 90-х роках ХХ століття в Україні було впроваджено в практику рододопоміжних закладів стандартизовану систему первинної реанімації новонароджених, що виявилось значним кроком вперед у вдосконаленні перинатальної допомоги. На сьогоднішній день первинна реанімація новонароджених в нашій державі регламентується клінічним протоколом [1], який увібрав у себе основні досягнення наукових досліджень на час його прийняття. Однак, слід зазначити, що в кінці минулого десятиліття відбулося якісне переосмислення накопичених на той час даних щодо застосування кисню в процесі первинної реанімації, і у відповідні протоколи та рекомендації ряду країн Європи, США, Австралії та Нової Зеландії було внесено відповідні зміни. Отже, актуальним на сьогоднішній день є внесення

певних змін і в український протокол.

Як відомо, в результаті гіпоксемії/ішемії розвивається тканинна гіпоксія, метаболічний ацидоз, які можуть виявитися смертельними. В результаті проведення реанімаційних заходів у фазі реперфузії виникає оксидативний стрес, утворюються вільні радикали, розвивається т.зв. «збуджуюча токсичність», активізуються прозапальні цитокіни, ініціюється апоптоз. Надмір кисню, який застосовується в процесі реанімації, може усугубляти ураження мозку. Гіпероксія може здійснювати шкідливий вплив і на інші органи і системи. Відомий феномен т.зв. кисневого парадоксу, коли застосування кисню на фоні гіпоксії у живих організмів, що не можуть жити без кисню, викликає оксидативний стрес та провокує ушкодження тканин, на додаток до

тих, які викликані гіпоксією. Оксидативний стрес співвідноситься з: запаленням, ростом клітин, їх проліферацією та диференціацією. Тому ключовим є питання: скільки кисню необхідно застосовувати в процесі реанімації? Скільки кисню забагато? Як його дозувати?

Першовідкривач кисню Joseph Priestley писав, що кисень «... у 5 або 6 разів кращий, ніж звичайне повітря, для дихання...». Міжнародний комітет з ресусцитації (ILCOR), створений у 1992 р, у тому ж році рекомендував застосовувати для реанімації новонароджених 100% кисень, стверджуючи, що він не токсичний і немає причин турбуватися з приводу його застосування. Натомість W. Tin у 2002 р писав, що «оксигенотерапія призначалася більшій кількості немовлят, ніж інший медичний засіб, за останні 50 років. Незважаючи на це, ми досі знаємо дуже мало про те, скільки немовлят насправді її потребують, або скільки кисню доцільно давати... Глибина нашого невігластва насправді бентежить» [2]. Тож який стан питання на сьогоднішній день, яка доказова база стосовно «реанімаційного» газу?

За останні 30 років здобуто цілий ряд доказів потенційно шкідливого впливу гіпероксії на тканини як в експерименті, так і в клінічних дослідженнях. Так, було показано, що летальність дорослих пацієнтів відділення інтенсивної терапії збільшується, якщо вони зазнають гіпероксемії в першу добу госпіталізації [3]. Гіпероксія викликає набряк легень, інфільтрацію лейкоцитами та макрофагами, набряк і некроз клітин бронхіол, проліферацію і збільшення діаметру альвеоцитів II порядку, фіброз і потовщення альвеолярних мембран, а також пригнічує альвеоляризацію і ріст легень. В експерименті під дією кисню у високій концентрації відбувалася втрата нормальної морфології легень плода [4]. Тривала гіпероксія пригнічує синтез протейнів у легеневій тканині [5]. У той же час, гіпероксія здійснює шкідливий вплив на незрілу нервову систему: загибель клітин прелігодендроглії пропорційна до тривалості гіпероксії [6]. Короткотривала гіпероксія несприятливо впливає на мозок новонародженого, вона активує фактори транскрипції та

цитокіни, призводить до некрозу, апоптозу нервових клітин, ушкоджує нейротрофічний фактор мозку, підвищує рівень каспази-3, викликає ушкодження ДНК та перешкоджає її репарації [7-11]. Як виражена гіпероксемія, так і виражена гіпокапнія протягом перших 20-120 хв. життя збільшують шанси несприятливого наслідку у доношених немовлят, народжених в асфіксії [12].

Встановлено дозозалежний зв'язок між експозицією на кисень при народженні та ризиком розвитку лімфобластної лейкемії та онкозахворювань у дитячому віці. Якщо експозиція на кисень триває довше 3 хв., це збільшує шанси захворіти лімфобластною лейкемією - OR 3,54 (95% CI 1,16-10,80) [13] – та раком - OR 2,87 (95% CI 1,46-5,66) [14].

З урахуванням отриманих наукових даних, після проведення відповідних досліджень на експериментальних тваринах, розпочалися клінічні дослідження з вивчення доцільності розпочинати реанімаційні заходи у новонароджених зі застосування штучної вентиляції повітрям, а не 100% киснем, як рекомендувалося раніше. У 2005 р. опубліковано систематичний огляд [15], який показав значне зниження летальності в групі немовлят, у яких реанімаційні заходи розпочиналися за допомогою повітря. У той же час, реанімація повітрям не спричинила підвищення частоти гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) середнього або важкого ступеня. У 2008 р. опубліковано мета-аналіз 10 рандомізованих і квазі-рандомізованих клінічних досліджень [16], який засвідчив зниження летальності у випадку початку реанімаційних заходів з використання повітря у порівнянні з використанням 100% кисню. При цьому також спостерігалася виразна тенденція до зменшення частоти ГІЕ 2-го та 3-го ступеня, яка, однак, виявилася статистично недостатньо достовірною: RR=0,88(95% CI 0,72-1,08).

У 2010 р. було прийнято міжнародний консенсус з неонатальної реанімації з рекомендаціями застосовувати повітря, а не 100% кисень, у якості початкового реанімаційного газу [17]. Такі ж рекомендації прийняли Австралійська рада з ресусцитації та Новозеландська рада з

Таблиця 1

**Належні показники предуктальної транскутанної пульсоксиметрії в перші хвилини після народження**

Вік новонародженого	1 хв	2 хв	3 хв	4 хв	5 хв	10 хв
Належна (цільова) сатурація	60-65%	65-70%	70-75%	75-80%	85-90%	90-95%

ресусцитації. Більше того, сучасні дані говорять про те, що цільове, інакше кажучи, «нормальне» насичення артеріальної крові киснем відразу після народження є суттєво нижчим, досягаючи властивих для новонародженого значень на 6-й – 10-й хвилині життя (табл.1)

Це означає, що здорове, народжене не в асфіксії, немовля після народження може виглядати синім, і, таким чином, центральний ціаноз в перші 5 хв. життя не може бути показанням до оксигенотерапії чи початку реанімаційних заходів. Також сьогодні вважається, що 100% кисень недоцільно застосовувати як реанімаційний газ в пологовій залі. Для реанімації пригнічених доношених або майже доношених новонароджених повітря повинно бути початковим газом, однак, регульоване забезпечення киснем, тобто кисневі змішувачі (блендери), як резерв при невдачі реанімаційних заходів, повинні бути наявні й доступні [17 - 19].

Згадані рекомендації стосуються доношених та «майже доношених» новонароджених. Дані щодо реанімації недоношених немовлят дещо обмежені. Застосування повітря, як початкового газу, може бути недостатнім для досягнення бажаної оксигенації, тоді як 100% кисень викликає надмірну оксигенацію. Для реанімації недоношених новонароджених з гестаційним віком < 32 тижнів повинна використовуватися регульована киснева суміш, з  $\text{FiO}_2$  в межах 0,3 – 0,9 [17, 20], причому клінічні дослідження показали перевагу початку вентиляції з  $\text{FiO}_2$  0,3 зі збільшенням концентрації кисню в разі необхідності, а не навпаки, починаючи з високої  $\text{FiO}_2$  [21]. В процесі реанімаційних заходів як доношених, так і недоношених новонароджених рекомендується

титрація концентрації кисню в киснево-повітряній суміші, орієнтуючись на цільові показники сатурації. Пульсоксиметр при цьому повинен відображати насичення киснем предуктальної артеріальної крові, себто датчик повинен накладатися на праву ручку.

Таким чином, сьогодні на часі переглянути засади первинної реанімації новонароджених в Україні. Виходячи з того, що реанімаційні заходи слід починати з використання повітря як газу для ШВЛ для доношених новонароджених, та з  $\text{FiO}_2$  0,3 для недоношених, з наступною можливістю поступового підвищення  $\text{FiO}_2$  в разі необхідності, необхідно передбачити можливість змішування кисню з повітрям у пологовій залі в різних концентраціях. Для цього, крім забезпечення киснем, пологова зала повинна бути забезпечена стисненим повітрям, тобто медичним компресором. Також необхідна наявність змішувача (блендера) для плавної регуляції  $\text{FiO}_2$ . Крім того, колір шкіри та слизових не може рекомендуватися як критерій гіпоксемії та потреби в додатковому кисні протягом перших 5 – 7 хвилин життя. З цією метою в процесі реанімаційних заходів повинні використовуватися підрахунок частоти серцевих скорочень і предуктальна пульсоксиметрія. Концентрацію кисню слід підбирати, виходячи з похвилинних цільових значень насичення предуктальної артеріальної крові киснем. Вільний потік кисню як один з початкових кроків реанімації доцільно виключити з клінічного протоколу. Сучасний підхід до використання реанімаційного газу – це найпростіший спосіб зниження неонатальної смертності. Відповідні зміни доцільно внести в діючий клінічний протокол первинної реанімації і післяреанімаційної допомоги новонародженим.

## Література

1. Первинна реанімація і після реанімаційна допомога новонародженим. Клінічний протокол. Наказ МОЗ України № 312 від 08.06.2007.
2. Tin W. Oxygen therapy: 50 years of uncertainty. *Pediatrics* 2002. – V. 110.- N3.- P. 615-616.
3. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, Bosman RJ, de Waal RA, Wesselink R, de Keizer NF. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical Care* 2008.- V. 12.- N6.- R. 156.
4. Wilborn AM, Evers LB, Canada AT. Oxygen toxicity to the developing lung of the mouse: role of reactive oxygen species. *Pediatr Res.* 1996.- V. 40.- N 2.- P. 225-232.
5. Konsavage W. Hyperoxia inhibits protein synthesis and increases eIF2 $\alpha$  phosphorylation in the newborn rat lung / Konsavage W., Zhang L., Vary T., Shenberger J.S. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010.- V. 298.- N5.- L678-L686.
6. Felderhoff-Mueser U. Oxygen causes cell death in the developing brain / Felderhoff-Mueser U., Bittigau P., Sifringer M. et al // *Neurobiology of Disease* 2004.- V. 17.- N 2.- P. 273-282.

7. Wright C.J. Manipulation of gene expression by oxygen: a primer from bedside to bench / Wright C.J., Dennery P.A // *Pediatr Res.* 2009.- V. 66.- N 1.- P. 3-10.
8. Koch J.D. Brief exposure to hyperoxia depletes the glial progenitor pool and impairs functional recovery after hypoxic-ischemic brain injury / Koch J.D., Miles D.K., Gilley J.A. // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008.- V. 28.- N 7.- P. 1294-1306.
9. Andresen J.H. Nicotine affects the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the hippocampus of hypoxic newborn piglets. Andresen J.H., Løberg E.M., Wright M. Et al // *J Perinat Med.* 2009.- V. 37.- N 5.- P. 553-560.
10. Sejersted Y. Accumulation of 8-oxoguanine in liver DNA during hyperoxic resuscitation of newborn mice. Sejersted Y., Aasland A.L., Bjørås M. Et al // *Pediatr Res.* 2009.- V. 66.- N 5.- P. 533-538.
11. Solberg R. Resuscitation of hypoxic newborn piglets with supplementary oxygen induces dose-dependent increase in matrix metalloproteinase activity and downregulates vital genes / Solberg R., Andresen J.H., Pettersen S. et al // *Pediatr. Res.* 2010.- V. 67.- N 3.- P. 250-256.
12. Klinger G. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? / Klinger G., Beyene J., Shah P., Perlman M. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005.- V. 90.- F49-52.
13. Naumburg E. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia / Naumburg E., Bellocco R., Cnattingius S. // *Acta Paediatrica* 2002.- V. 91.- N 12.- P. 1328-1333.
14. Spector L.G. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation / Spector L.G., Klebanoff M.A., Feusner J.H. et al // *J Pediatr.* 2005.- V. 147.- N 1.- P. 27-31.
15. Cochrane Database of Systematic Reviews / Tan A., Schulze A.A., O'Donnell C.P.F., Davis P.G., 2005.- Issue 2. Art. No.: CD002273
16. Saugstad O.D. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis / Saugstad O.D., Ramji S., Soll R.F., Vento M. // *Neonatology* 2008.- V. 94.- N 3.- P. 176-182.
17. Neonatal Resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations / J.M. Perlman, J. Wyllie, J. Kattwinkel, D.L. Atkins et al. // *Circulation* 2010.- V.122.- S. 516-538.
18. Hansmann G. Neonatal resuscitation on air: it is time to turn down the oxygen tanks [corrected]. *Lancet* 2004.- V. 364.- P. 1293-1294.
19. Davis P.G. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis / Davis P.G., Tan A., O'Donnell C.P., Schulze A. // *Lancet* 2004.- V. 364.- P. 1329-1333.
20. Vento M. Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age: a gentle approach / Vento M., Cheung P.Y., Aguar M. // *Neonatology* 2009.- V. 95.- P. 286-298.
21. Escrig R. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial / Escrig R., Arruza L., Izquierdo I. et al // *Pediatrics* 2008.- V.121.- P. 875-881.

**СКОЛЬКО КИСЛОРОДА ТРЕБУЕТСЯ?  
НОВАЯ ПАРАДИГМА ПЕРВИЧНОЙ  
РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ***Ю.С. Коржинский***Львовский национальный медицинский  
университет им. Данила Галицкого, кафедра  
педиатрии и неонатологии  
(Украина, г. Львов)**

**Резюме.** В конце прошлого столетия состоялось переосмысление накопленных на то время данных, касающихся применения кислорода в процессе первичной реанимации новорожденных. Известен феномен так называемого кислородного парадокса, когда применение кислорода на фоне гипоксии у живых организмов, не способных существовать без кислорода, вызывает оксидативный стресс и провоцирует повреждение тканей, в добавок к вызванным гипоксией. Оксидативный стресс сопряжен с воспалением, ростом клеток, их пролиферацией и дифференциацией. Гипероксия вызывает повреждение легких, угнетает альвеоляризацию и рост легких, оказывает вредное воздействие на незрелую нервную систему. Мета-анализ 10 рандомизированных и квази-рандомизированных клинических исследований показал снижение летальности у доношенных новорожденных в случае начала реанимационных мероприятий с использованием воздуха по сравнению с использованием 100% кислорода. В 2010 г был принят международный консенсус по неонатальной реанимации с рекомендациями применять воздух, а не 100% кислород, в качестве исходного реанимационного газа. Данные касательно реанимации недоношенных новорожденных несколько ограничены. Применение воздуха в качестве исходного газа может оказаться недостаточным для достижения желаемой оксигенации, так как 100% кислород вызывает избыточную оксигенацию. В процессе реанимации как доношенных, так и недоношенных новорожденных рекомендуется титрование концентрации кислорода в кислородно-воздушной смеси, ориентируясь на целевые показатели сатурации.

**Ключевые слова:** новорожденный, гипоксия, асфиксия, реанимация, кислород, воздух, гипероксия.

**HOW MUCH OXYGEN IS NECESSARY?  
NEW PARADIGM OF NEONATAL  
RESUSCITATION***Y.S. Korzhynsky***University in honor of Danylo Halytsky  
Lviv National Medical University  
(Lviv, Ukraine)**

**Summary.** At the end of the last decade the re-evaluation of the data concerning oxygen use in the newborn resuscitation took place. So-called phenomenon of the “oxygen paradox” exists when oxygen administration at the background of existing hypoxia in species that cannot live without oxygen causes oxidative stress and tissue damage in addition to the hypoxic injury. Oxidative stress correlates with inflammation, cell growth, proliferation and differentiation. Hyperoxia causes lung injury, suppresses alveolarisation and lung growth, affects adversely the immature nervous system. Meta-analysis of 10 randomised and quasi-randomized clinical studies confirmed decrease of mortality rate of term newborns in the case of the initiation of resuscitation with room air compared to 100% oxygen. In 2010 an international consensus concerning neonatal resuscitation was accepted with recommendations to use room air instead of oxygen as the initial resuscitation gas. Data concerning resuscitation of premature infants are somewhat limited. Administration of room air as the initial gas may be insufficient for the achievement of desired oxygenation whereas 100% oxygen causes excessive oxygenation. Titration of the oxygen fraction in the air-oxygen mixture during resuscitation is recommended focusing on the targeted saturation values.

**Keywords:** newborn infant, hypoxia, asphyxia, resuscitation, oxygen, air, hyperoxia.