

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения РФ

На правах рукописи

БРЫКСИНА

Евгения Юрьевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
МИКРОАСПИРАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО В РАЗВИТИИ
И ТЕЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ**

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант -

доктор медицинских наук, профессор

Александр Владимирович Почивалов

Воронеж 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	6
Введение.....	8
Глава I. Современные представления о бронхолегочной дисплазии и функциональной активности желудочно-кишечного тракта новорожденных (обзор литературы).....	18
1.1. Морфологические и функциональные особенности бронхолегочной системы у доношенных и недоношенных новорожденных и их связь с патологией.....	18
1.2. Особенности респираторной патологии недоношенных детей.....	23
1.3. Характеристика верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей в неонатальном периоде. Патогенетические аспекты развития микроаспирации желудочного содержимого и ее связь с респираторной патологией.....	27
1.4. Клинико-патогенетические особенности бронхолегочной дисплазии у доношенных и недоношенных детей.....	37
1.5. Морфологическая характеристика легких при БЛД.....	55
1.6. Клинические варианты течения БЛД.....	57
1.7. Диагностическая и лечебная тактика у детей с БЛД	63
Глава II. Пациенты и методы исследования.....	70
2.1. Методология и дизайн исследования.....	70
2.2. Анамнестическая и демографическая характеристика обследованных больных	74
2.2.1. Демографическая характеристика обследованных больных и их распределение.....	74
2.2.2. Характеристика социально-демографического и генеалогического анамнеза.....	78
2.2.3. Акушерско-гинекологический, инфекционный и соматический анамнез матерей обследуемых детей.....	83

2.3. Методы исследования.....	89
2.3.1. Эпидемиологический метод.....	89
2.3.2. Клинико-anamнестический метод	90
2.3.3. Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	91
2.3.4. Критерии постановки диагнозов.....	100
2.3.5. Статистический анализ.....	112
2.4. Нутритивная тактика.....	114
2.5. Терапия метилксантинами.....	119
Глава III. Характеристика пациентов в зависимости от степени микроаспирации желудочного содержимого.....	120
3.1. Пациенты с легкой степенью микроаспирации желудочного содержимого (1 группа).....	120
3.1.1. Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов 1 группы.....	120
3.1.2. Клинический статус и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов 1 группы на момент включения в исследование.....	124
3.1.3. Характер питания пациентов 1 группы в неонатальном периоде...	129
3.1.4. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у пациентов 1 группы.....	131
3.1.5. Показатели активности пепсина в ТБА у пациентов 1 группы.....	134
3.1.6. Характеристика неврологического статуса пациентов 1 группы...	137
3.2. Пациенты со средней степенью микроаспирации желудочного содержимого (2 группа)	139
3.2.1. Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов 2 группы.....	139
3.2.2. Клинический статус и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов 2 группы на момент включения в исследование.....	144

3.2.3. Характер питания пациентов 2 группы в неонатальном периоде...	148
3.2.4. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у пациентов 2 группы.....	150
3.2.5. Показатели активности пепсина в ТБА у пациентов 2 группы.....	153
3.2.6. Характеристика неврологического статуса пациентов 2 группы....	156
3.3. Пациенты с тяжелой степенью микроаспирации желудочного содержимого (3 группа).....	158
3.3.1. Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов 3 группы.....	158
3.3.2. Клинический статус и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов 3 группы на момент включения в исследование.....	162
3.3.3. Характер питания пациентов 3 группы в неонатальном периоде...	165
3.3.4. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у пациентов 3 группы.....	167
3.3.5. Показатели активности пепсина в ТБА у пациентов 3 группы.....	169
3.3.6. Характеристика неврологического статуса пациентов 3 группы....	171
3.4. Пациенты без микроаспирации желудочного содержимого (группа сравнения).....	173
3.4.1. Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов группы сравнения.....	173
3.3.2. Клинический статус и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов группы сравнения на момент включения в исследование.....	176
3.3.3. Характер питания пациентов группы сравнения в неонатальном периоде.....	180
3.3.4. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у пациентов группы сравнения.....	182

3.3.5. Показатели активности пепсина в ТБА у пациентов группы сравнения.....	185
3.3.6. Характеристика неврологического статуса пациентов группы сравнения.....	187
Глава IV. Особенности течения и исходов БЛД у детей с различной степенью микроаспирации желудочного содержимого.....	190
4.1. Бронхолегочная дисплазия у детей с легкой степенью микроаспирации желудочного содержимого.....	190
4.2. Бронхолегочная дисплазия у детей со средней степенью микроаспирации желудочного содержимого.....	200
4.3. Бронхолегочная дисплазия у детей с тяжелой степенью микроаспирации желудочного содержимого.....	213
4.4. Бронхолегочная дисплазия у детей без микроаспирации желудочного содержимого.....	225
4.5. Сравнительный анализ особенностей течения БЛД у детей с различной выраженностью микроаспирации желудочного содержимого и без нее.....	242
4.6. Выделение прогностических критериев развития БЛД различной тяжести течения.....	244
Глава V. Комплексная терапия бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого.....	247
5.1. Антирефлюксная терапия в зависимости от особенностей прогностических критериев развития БЛД.....	248
5.2. Анализ влияния терапии метилксантинами на выраженность микроаспирации желудочного содержимого.....	252
Глава VI. Заключение.....	254
Выводы.....	288
Практические рекомендации.....	291
Список литературы.....	293

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма;
БЛД – бронхолегочная дисплазия;
ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния;
ВНС – вегетативная нервная система;
ВПГ – вирус простого герпеса;
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного;
ГКС – глюкокортикостероиды;
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс;
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки;
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки;
ДН – дыхательная недостаточность;
ДСТ – дисплазия соединительной ткани;
ДЦП - детский церебральный паралич;
Д-ЭХО-КГ – доплер-эхо-кардиограмма;
ЗВУР – задержка внутриутробного развития;
ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
и-ГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды;
КОС – кислотно-основное состояние крови;
КТ – компьютерная томограмма;
КТИ – кардиоторакальный индекс;
ЛГ – легочная гипертензия;
ММП – матриксные металлопротеиназы;
НПС – нижний пищеводный сфинктер;
ОАП – открытый артериальный проток;
ОРЗ – острое респираторное заболевание;
ОРЗ – острое респираторное заболевание;
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция;
ПДКВ – положительное давление конца выдоха;

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного;

СДППД - спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением;

СДР – синдром дыхательных расстройств;

СОЖ – суточный объем жидкости;

СРБ – С-реактивный белок;

СЭК – субэпидимальные кровоизлияния;

ТБА – трахеобронхиальный аспират;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ФВД – функция внешнего дыхания;

ЦМВ – цитомегаловирус;

ЦНС – центральная нервная система;

ШОП – шейный отдел позвоночника;

ЭКГ – электрокардиограмма;

IL – интерлейкин;

nCPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (continuous positive airway pressure);

PAPs – систолическое давление в легочной артерии;

RAp – давление в правом предсердии.

SatO₂ – сатурация кислорода;

V_{max} – скорость потока трикуспидальной регургитации;

PaO₂ - показатель парциального напряжения кислорода в артериальной крови;

PaCO₂ - показатель парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови;

pH – показатель активной реакции плазмы;

TIMP-1 – тканевой ингибитор ММП 1;

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Бронхолегочная патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости детей всех возрастных групп [38, 81]. Совершенствование перинатальной, интранатальной медицины, методов неонатальной реанимации повысило выживаемость детей, нуждающихся в респираторной поддержке [2, 35, 123, 196]. Однако на фоне снижения летальности в данной группе отмечается рост хронической бронхолегочной патологии, представленной, главным образом, бронхолегочной дисплазией (БЛД)[31, 52, 58, 133]. Частота БЛД определяется массой тела при рождении: 73% в группе детей с массой тела менее 1000 г, 41% – 1000-1499 г и 16% – более 1499г, а также гестационным возрастом: у 100% новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель беременности, у 38% новорожденных с гестационным возрастом 28-30 недель и у 4% новорожденных с гестационным возрастом более 30 недель [23, 132, 214].

Хронический характер течения БЛД приводит к трансформации данной нозологической формы в различную бронхолегочную патологию, ведущим синдромом которой является бронхообструктивный, снижению качества жизни и инвалидизации в дальнейшем [19, 52]. Согласно данным ряда исследователей, у 16-20% детей, страдающих БЛД сохраняются патологические изменения со стороны легких в первые 4 года жизни, а у 4% детей течение БЛД приводит к инвалидности [21, 131, 236, 247].

Выделение отдельных форм БЛД (классическая БЛД, новая БЛД недоношенных детей, БЛД доношенных) [38, 91], а также полиэтиологичность данного заболевания делает актуальным изучение сочетанной патологии у детей с БЛД с целью определения степени ее влияния на структурное remodelирование ткани легкого, имеющего место при БЛД.

Установлено, что сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы (функционирующий артериальный проток, сердечно-

сосудистая недостаточность и др.) негативно сказывается на течении БЛД [23, 217, 237]. Однако незаслуженно мало внимания уделяется изучению взаимосвязи микроаспирации желудочного содержимого на фоне функциональных нарушений гастроинтестинальной системы (часто связанной не только с морфо-функциональной незрелостью, но и с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы, инфекционно-воспалительным процессом) и БЛД.

В современной литературе гастроэзофагеальная регургитация рассматривается как физиологическое явление у большинства новорожденных детей [212], однако существует ряд патологических состояний, при которых регургитация желудочного содержимого систематически происходит выше дистального отдела пищевода с последующей аспирацией [112, 175, 207, 298, 300]. В настоящее время нет четких, объективных универсальных критериев дифференциальной диагностики между патологической гастроэзофагеальной регургитацией и физиологической младенческой регургитацией, применимых у детей различного гестационного возраста. Это, в частности, обусловлено диагностическими трудностями, связанными с невозможностью практического применения стандартных методов верификации патологической гастроэзофагеальной регургитации у детей, рожденных с массой тела менее 1500 грамм [299, 301, 305, 358, 372, 376]. Как следствие, имеет место назначение терапии, несоответствующей истинной тяжести состояния, что приводит к хроническому течению заболевания с микроаспирацией желудочного содержимого, протеолитическим повреждением и последующим фиброзированием легких, снижению качества жизни, а в ряде случаев, к инвалидности [302].

Патологическая гастроэзофагеальная регургитация, сопровождающаяся микроаспирацией желудочного содержимого, встречается у недоношенных, детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, асфиксию, имеющих лактазную недостаточность, структурно-функциональные

нарушения в гастроинтестинальной системе на фоне инфекционно-воспалительного процесса, а также генетически детерминированные гастроинтестинальные дисфункции [16, 112, 144, 207, 296].

Наибольшую предрасположенность к микроаспирации желудочного содержимого имеют недоношенные и морфологически незрелые новорожденные [298, 300, 302]. К факторам, способствующим микроаспирации на фоне патологической гастроэзофагеальной регургитации у детей данной группы, относятся незрелость нижнего пищеводного сфинктера, малая емкость желудка, снижение моторики желудочно-кишечного тракта с задержкой эвакуации содержимого желудка, наличие назогастрального зонда в связи с незрелостью глотательного рефлекса, интубация, седация на фоне искусственной вентиляции легких [16, 90, 106, 221].

Микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) усугубляет повреждение легких в результате гипероксии, баро- и волюмотравмы, а также инфекционного процесса [268].

Кислое желудочное содержимое, протеолитические ферменты вызывают воспалительную реакцию в дыхательных путях с повышением содержания интерлейкина-8, полиморфноядерных лейкоцитов, дегрануляцией нейтрофилов, а также оказывают непосредственное повреждающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей. Повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла легких с развитием некардиогенного интерстициального или альвеолярного отека легких [296].

Известна роль гастроэзофагеальной регургитации в развитии и течении хронической бронхообструктивной патологии у детей старше 3 лет [300, 302]. Разработаны методы диагностики патологической гастроэзофагеальной регургитации у пациентов данного возраста [299, 374, 376, 379]. Однако предложенные методы имеют ограничения применения у новорожденных

в силу определенных физиологических особенностей и характера течения неонатального периода.

Несмотря на значимый прогресс в изучении этиопатогенеза БЛД на современном этапе, имеются достаточно скудные данные о роли микроаспирации желудочного содержимого в этиопатогенезе и патоморфозе БЛД.

Отсутствуют четкие, универсальные, достоверные методы верификации патологической гастроэзофагеальной регургитации с микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде, применимые у детей различного гестационного возраста и различной массы тела.

Практически отсутствуют данные о влиянии проводимой медикаментозной терапии на частоту и выраженность микроаспирации желудочного содержимого в неонатальном периоде.

Кроме того, нет обоснованных рекомендаций по диетологической тактике у детей с микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде в зависимости от выраженности микроаспирации.

Таким образом, для оптимизации выхаживания новорожденных, находившихся на ИВЛ, чрезвычайно актуальным является ранняя верификация микроаспирации желудочного содержимого с разработкой комплексных подходов к коррекции микроаспирации, что позволит снизить риск развития и улучшить прогноз БЛД.

Цель исследования: определить влияние микроаспирации желудочного содержимого на развитие и течение бронхолегочной дисплазии у детей, с последующей разработкой алгоритма обследования, методов комплексной терапии, повышающих эффективность лечения и улучшающих прогноз.

Задачи исследования:

1. Оценить значимость перинатальных патологических факторов в развитии различных форм БЛД.

2. Установить выраженность микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ, посредством использования разработанного метода определения активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате (ТБА).

3. Определить динамику изменения интенсивности микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ.

4. Определить частоту формирования БЛД у новорожденных детей с микроаспирацией желудочного содержимого в зависимости от гестационного возраста.

5. Изучить течение, клинико-рентгенологическую картину БЛД в зависимости от степени выраженности микроаспирации желудочного содержимого.

6. Оценить структуру сопутствующей патологии у детей с БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого.

7. Оценить характер исходов БЛД в первые три года жизни в зависимости от интенсивности микроаспирации и особенностей проводимой терапии.

8. Разработать алгоритм диагностики и лечения детей, страдающих БЛД, с микроаспирацией желудочного содержимого.

Научная новизна

Впервые установлена частота формирования БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого у детей различного гестационного возраста.

С помощью факторного анализа выявлены наиболее значимые факторы, способствующие развитию БЛД: инфекционная патология, продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии, а также выраженность микроаспирации желудочного содержимого.

Впервые определен маркер микроаспирации желудочного содержимого в ТБА – наличие пепсина в ТБА. Предложенный и апробированный биохимический метод выявления пепсина в ТБА посредством гельфильтрации на сефадексах с определением активности пепсина унифицированным методом Ансона по величине экстинкции позволяет определить присутствие пепсина даже в небольших концентрациях, что делает его точным и диагностически достоверным.

Исследована взаимосвязь перинатальной патологии центральной нервной системы и выраженности микроаспирации желудочного содержимого.

Определена зависимость частоты и выраженности микроаспирации от гестационного возраста на момент рождения.

Учитывая особенности фармакологического действия ингибитора фосфодиэстеразы – эуфиллина, представляющего собой соединение теофиллина с этилендиамином, и характер его побочных эффектов, изучен максимальный уровень активности пепсина в контексте взаимосвязи со среднесуточными дозами данного препарата.

Впервые, на основании катamnестического наблюдения в течение трех лет, установлены особенности дальнейшего течения бронхолегочной патологии с выявлением характера исходов БЛД у детей, имевших микроаспирацию желудочного содержимого.

Практическая значимость

Результаты исследования позволили установить степень влияния микроаспирации желудочного содержимого на частоту развития, характер течения и исходы БЛД; выявить ведущие медико-социальные факторы риска развития сочетанной бронхолегочной и гастроинтестинальной патологии; разработать прогностические модели влияния антенатальных, перинатальных факторов, гестационного возраста, неврологической, инфекционной патологии,

динамики уровня активности пепсина в ТБА на развитие и особенности течения БЛД.

Разработанный метод лабораторного подтверждения микроаспирации желудочного содержимого посредством определения активности пепсина в ТБА благодаря своей универсальности и точности позволяет достоверно верифицировать данную патологию и динамически исследовать изменение выраженности микроаспирации у детей, вне зависимости от гестационного возраста и массы тела на момент рождения. Предложенные антирефлюксные вмешательства в составе комплексной терапии снизили выраженность микроаспирации желудочного содержимого, что повысило эффективность лечебного процесса и улучшило прогноз БЛД.

Определена эффективность включения антирефлюксных вмешательств (антирефлюксные смеси, приподнятый на 30° головной конец кровати, контроль остаточного содержимого желудка с постепенным увеличением объема кормления на 1-3 мл в зависимости от гестационного возраста) в состав комплексной терапии детей, находящихся на ИВЛ, а также влияние эуфиллина на выраженность микроаспирации, частоту развития и тяжесть течения БЛД.

Положения, выносимые на защиту

1. Бронхолегочная дисплазия является полиэтиологичным заболеванием, в этиологии и патогенезе которого, помимо основных патологических факторов, представленных инфекционной патологией матери, недоношенностью, респираторным дистресс-синдромом новорожденного (РДСН) и проведением ИВЛ с кислородотерапией, важную роль играет микроаспирация желудочного содержимого, являющаяся результатом сочетанного влияния коморбидных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, неврологической патологии и гестационной или морфофункциональной незрелости.

2. Применение метода выделения пепсина в ТБА позволяет на ранних этапах неонатального периода не только верифицировать микроаспирацию желудочного содержимого у новорожденных различного гестационного возраста, массы тела и клинического статуса, но и косвенно свидетельствует о наличии патологической гастроэзофагеальной регургитации, которую, в ряде случаев, невозможно подтвердить стандартными диагностическими методами (внутрипищеводной рН-метрией, эзофагогастродуоденоскопией).

3. Степень выраженности микроаспирации желудочного содержимого нарастает по мере снижения гестационного возраста, нарастания тяжести неврологической патологии, продолжительности ИВЛ, зависит от особенностей терапии метилксантинами и имеет волнообразную динамику в неонатальном периоде с максимальной активностью пепсина в ТБА в период с 11 по 24 дни жизни.

4. Дети, находившиеся на ИВЛ в неонатальном периоде, с микроаспирацией желудочного содержимого, характеризуются большей частотой развития БЛД с преобладанием БЛД средней степени тяжести и увеличением количества случаев тяжелого течения БЛД. На рентгенограмме у данной категории детей часто отмечаются выраженные фиброзные интерстициальные изменения.

5. Включение в состав комплексной терапии детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде, позиционной и диетологической коррекции, направленной на профилактику развития и снижение выраженности микроаспирации желудочного содержимого, ограничение, при необходимости терапии, суточной дозы эуфиллина, позволяет снизить частоту развития и улучшить прогноз течения БЛД.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в диагностическую и лечебную тактику отделения детской реанимации и интенсивной терапии, отделения

патологии новорожденных №3, отделения патологии недоношенных №4 БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (главный врач – к.м.н., М.Л. Жидков, отделений неонатального профиля ГБУ РО «Перинатальный центр» (главный врач – к.м.н., В.А. Буштырев), анестезиолого-реанимационном отделении МУЗ Детская городская больница г. Таганрога (главный врач – В.Ф. Кувиков). Материалы диссертации включены в учебный процесс кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой д.м.н., профессор А.В. Почивалов).

Разработанный алгоритм обследования новорожденных детей, получающих респираторную терапию и методы комплексной терапии БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого, рекомендуется для внедрения в работу отделений реанимации и интенсивной терапии неонатального профиля, отделений патологии новорожденных второго этапа выхаживания, отделения патологии детей грудного и раннего детского возраста.

Материалы проведенного исследования целесообразно включить в учебный процесс для студентов, ординаторов и аспирантов, обучающихся по специальностям «педиатрия» и «неонатология».

Апробация

Основные положения работы доложены или представлены: I Международном конгрессе по перинатальной медицине и VI Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2011), на областной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию БУЗ ВО ОДКБ №2 (Воронеж, 2012), на Международной юбилейной научной конференции, посвященной 80-летию педиатрического факультета ГБОУ ВПО

ВГМА им. Н.Н. Бурденко (Воронеж, 2013), на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины XXI века» (Уфа, 2014), на Международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы медицины» (Уфа, 2014), на Международной научно-практической конференции «Инновационное развитие современной науки» (Уфа, 2014), на II Международной научно-практической конференции: «Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени» (Екатеринбург, 2014), на VI международной научно-практической конференции: «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2014), на IX Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 43 научных работы, в том числе 23 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент на изобретение (№ 2480753).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 338 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 423 источника, из которых 221 на русском и 202 на иностранном языке. Работа иллюстрирована 141 таблицей и 49 рисунками.

Глава I

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА НОВОРОЖДЕННЫХ (обзор литературы)

1.1. Морфологические и функциональные особенности bronхолегочной системы у доношенных и недоношенных новорожденных и их связь с патологией.

Увеличение значимости бронхолегочной патологии в структуре детской заболеваемости сделало актуальным детальное изучение морфологического и функционального становления системы органов дыхания в раннем онтогенезе, в связи с основополагающей ролью данного этапа в дальнейшем развитии как отдельных систем органов, так и всего организма в целом [8, 31, 38 56, 58, 132, 228]. Характер функциональной активности бронхолегочной системы зависит от влияния патологических факторов, действующих в антенатальном, перинатальном периодах и взаимодействия метаболических, регуляторных, адаптационных механизмов на фоне структурных особенностей, определяемых гестационным возрастом ребенка [103, 133]. Согласно данным современных исследований, морфофункциональная незрелость системы органов дыхания, имеющая место у недоношенных детей, а также доношенных, антенатально страдавших от хронической внутриутробной гипоксии на фоне инфекционных и дисметаболических процессов в организме матери, создает основу для развития мультисистемной, в частности бронхолегочной патологии, представленной респираторным дистресс-синдромом новорожденных (РДСН), пневмонией [52, 79, 134, 206]. Данная патология, требующая с первых часов жизни респираторной терапии, в дальнейшем предрасполагает к развитию БЛД [52, 59, 70, 131, 147, 204, 339].

Выделяют этапы развития бронхолегочной системы в антенатальном и неонатальном периодах. Так, с 24 по 28 неделю формируются примитивные альвеолы, альвеолярно-капиллярный барьер становится более совершенным, что делает возможным выживание ребенка при преждевременном рождении. К 36 неделям гестации из мешочков развиваются зрелые альвеолы с тонким интерстицием. У новорожденного доношенного ребенка имеется около 50 миллионов альвеол, но процесс формирования бронхолегочного дерева продолжается и в постнатальный период с пиком альвеолообразования в возрасте 5-6 месяцев [170, 187, 213].

Параллельно с анатомическими преобразованиями происходит развитие сурфактантной системы, начало становления которой приходится на 20-24 недели гестации, а к 36 неделям гестационного возраста процессы синтеза сурфактанта и его физико-химические свойства становятся адекватными для постнатальной жизни. Массивный выброс сурфактанта в момент рождения ребенка обеспечивает расправление альвеол и осуществление газообмена на должном уровне [250]. Способность снижать поверхностное натяжение в альвеолах является не единственной функцией сурфактанта, его структурные компоненты – апопротеины А, В, С, D – стимулируют иммунный ответ за счет стимуляции фагоцитоза альвеолярными макрофагами при контакте с бактериальными, вирусными или микотическими патогенами, подавляют активность процессов воспаления, а также участвуют в антиоксидантных реакциях [268, 384, 396]. Нарушения в системе синтеза сурфактанта, представленные снижением уровня его образования, синтезом сурфактанта с измененной структурой или повышенной его инактивацией, приводит к развитию дыхательных расстройств в раннем неонатальном периоде, требующих проведения ИВЛ [125, 141, 162, 210, 384].

Внеутробное существование предъявляет высокие требования к структурно-функциональному состоянию легких. У плода сатурация гемоглобина существенно ниже и составляет около 50%, что компенсируется

высокой кислородной емкостью крови. Объем кислорода, доставляемый к тканям в единицу времени, также существенно меньше у плода и составляет 22 мл/кг/мин, что соответствует более низкой потребности тканей в кислороде - 7 мл/кг/мин в сравнении с новорожденным, аналогичные показатели у которого составляют 60 мл/кг/мин и 18 мл/кг/мин [217, 342].

Потребность в большем объеме и скорости доставки кислорода к тканям у новорожденного имеет место на фоне незавершенных процессов формирования бронхолегочного дерева. Так, даже у зрелого, доношенного ребенка отсутствуют коллатеральные межальвеолярные, бронхиолоальвеолярные и межбронхиолярные коммуникации, что создает риск развития ателектазов с гиперинфляцией соседних участков легкого и нарушением вентиляционно-перфузионных отношений [118, 211].

Аntenатальная и интранатальная патология, пропорционально степени выраженности, снижает резервные возможности органов дыхания новорожденного. Одним из результатов действия хронической фетоплацентарной недостаточности вследствие инфекционной, гинекологической, дисметаболической патологии матери, сопровождающейся внутриутробной гипоксией плода, является снижение степени зрелости тканей легкого и уменьшение функциональной активности сурфактантной системы [34, 52, 94, 134, 199]. В данных условиях происходит активация ряда желез эндокринной системы, в частности, надпочечников с повышением образования кортикостероидов, стимулирующий эффект которых на процессы созревания ткани легких и синтез сурфактанта потенцируется тиреолиберином [176, 235, 363, 409].

Следует отметить, что адекватное развитие бронхолегочной системы зависит от ряда факторов как со стороны матери, так и со стороны ребенка. Разнообразная инфекционная патология матери может оказать как прямое повреждающее воздействие на легкие и систему сурфактанта, так и опосредованно, через нарушение маточно-плацентарного кровотока и развитие

хронической внутриутробной гипоксии, обладающей мультисистемным повреждающим действием, вызвать нарушение процессов формирования системы органов дыхания, а также ряда других систем, влияющих на морфофункциональное развитие легких [171, 195, 203, 303, 326, 357]. Доказана важная этиологическая роль грамотрицательной флоры, уреоплазм, микоплазм в развитии тяжелых респираторных расстройств раннего неонатального периода, характеризующихся дальнейшим тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [134, 169, 199, 406, 412]. Такая эндокринная патология как сахарный диабет у матери приводит к угнетению синтеза сурфактанта и повышает риск развития РДСН. Дисметаболические процессы, в частности антифосфолипидный синдром, сопровождаются повреждением сосудистого русла, прежде всего на уровне капилляров с полиорганым нарушением микроциркуляции в виде тромбозов с возникновением участков ишемии, геморрагий и приводят не только к нарушению фетоплацентарной перфузии, но и к преждевременному рождению ребенка, отслойке нормально расположенной плаценты [11,71].

Физиологическому развитию легких способствует достаточный объем околоплодных вод, оптимальный объем грудной клетки. Экстраамниотическое положение, маловодие, обусловленное патологией мочевыделительной системы плода, пороки развития центральной и периферической нервной системы, диафрагмы, генетически детерминированные нарушения мышечной иннервации и структуры мышечной ткани, новообразования в грудной полости, диафрагмальная грыжа, выпоты в плевральные полости на фоне соматической и инфекционной патологии матери – все вышеперечисленные состояния препятствуют адекватному антенатальному формированию легочных структур и становлению функциональной активности бронхолегочной системы в постнатальном периоде, являясь причинами легочной гипоплазии [171, 187].

Патология интранатального периода несет в себе не меньше угроз для адекватного последующего развития бронхолегочной системы. Асфиксия в

родах тормозит выброс сурфактанта и вызывает его инактивацию и разрушение. Это приводит к повышению поверхностного интраальвеолярного натяжения и спадению альвеол при вдохе с дальнейшим неполноценным расправлением при выдохе, что сопровождается формированием ателектазов [246, 260]. Метаболический ацидоз, возникающий на фоне гипоксии, инфекций, а также собственно низкое насыщение крови кислородом или неполноценная его утилизация в связи с ферментативными интра- и внецеллюлярными нарушениями, вызывают диссеминированное повреждение эндотелия капилляров, в частности легочных капилляров с пропотеванием плазмы в просвет альвеол и развитием РДСН [48, 49, 97, 151, 256, 401]. Если действие патологических факторов будет продолжаться, то далее из белковых компонентов плазмы крови, некротизированного эпителия образуются гиалиновые мембраны, обтурирующие дистальные участки воздухопроводящих путей [78]. Гипоксические изменения приводят к спазму интерстициальных сосудов легких с повышением давления в малом круге кровообращения. При длительном персистировании легочной гипертензии ряд структур сосудистой стенки претерпевает фиброзное перерождение, что сопровождается повышением ригидности легочных сосудов и способствует дальнейшему нарастанию давления в малом круге кровообращения – формируется патофизиологический порочный круг [18, 41, 118].

Рассматривая организм как целостную систему нельзя не упомянуть о взаимосвязи всех его структур, функциональных и анатомических уровней. В результате централизации кровообращения, инициируемой дефицитом кислорода, абсолютной или относительной гиповолемией, развивается циркуляторная гипоксия почек, желудочно-кишечного тракта с дальнейшим постгипоксическим нарушением функциональной активности и повреждением структуры органов начиная от ферментативного дисбаланса на клеточном уровне, до некротических изменений на тканевом уровне. Данные изменения приводят к дальнейшим метаболическим расстройствам, на фоне которых

адекватный газообмен и тканевое дыхание становятся невозможными [48, 52, 192].

Неблагополучное течение интранатального периода нередко сопровождается нарушением гемодинамики в системе позвоночных артерий, что обусловлено либо непосредственным компрессионным воздействием, либо опосредованным через ирритацию периапериартериального нервного сплетения, вызывающего вазоконстрикцию вертебральных артерий, с развитием церебральной дисциркуляции. Возникающая циркуляторная гипоксия охватывает стволовые и гипоталамические структуры головного мозга [159, 316]. В условиях ослабленных компенсаторных возможностей и отсутствия полноценной ауторегуляции мозгового кровотока развивается синдром обкрадывания корковых отделов для обеспечения необходимого уровня перфузии жизненно важных подкорковых структур [67, 182]. Результатом является нарушение корково-подкорковых взаимоотношений с дисбалансом в выработке регуляторных нейропептидов и развитием диссоциативных нарушений в нейро-иммуно-эндокринной системе [9, 10, 43, 54, 66, 76, 107]. Известно, что характер иммунного ответа, в частности, находится под регулирующим влиянием системы нейропептидов, дисрегуляция образования и секреции которых на фоне патологических состояний раннего неонатального периода инфекционного, гипоксического, травматического генеза может приводить к развитию иммунологической недостаточности и негативно влиять на течение коморбидной патологии [47, 50].

1.2. Особенности респираторной патологии недоношенных детей

Структурная и функциональная незрелость бронхолегочной системы детей, рожденных преждевременно, в условиях повышенных требований к процессам газообмена создает предпосылки к возникновению постнатальной гипоксии и метаболического ацидоза [123, 258]. Дисфункция сурфактантной системы у гестационно незрелого ребенка, представленная низким уровнем

синтеза и выброса сурфактанта, усугубляется перенесенной хронической внутриутробной гипоксией плода, антенатальными инфекционными процессами, нередко играющими этиологическую роль в преждевременном рождении за счет стимулирующего влияния на созревание шейки матки, а также интранатальной острой асфиксией и кровопотерей [5, 53, 71, 125, 317]. Инфекционная патология матери приводит к внутриутробному инфицированию плода как в результате трансплацентарного гемического пути передачи возбудителя за счет несостоятельности барьерных функций плаценты на фоне гестоза, соматической и, собственно, инфекционно-воспалительной патологии, так и вследствие восходящего заражения амниотической среды при кольпитах, бактериальных вагинозах [120, 134].

Действие вышеуказанных патологических факторов приводит к нарушению адекватного газообмена и развитию РДСН с необходимостью в проведении ИВЛ с дотацией кислорода [46, 75, 82, 165, 140], что повышает риск баротравмы, волюмотравмы и оксидантного стресса [68, 70, 146, 391, 392, 414].

Баротравма происходит при действии на дыхательные пути высокого давления кислородно-воздушной смеси и заключается в нарушении целостности воздухопроводящих путей на различных уровнях с развитием синдрома утечки воздуха (эмфиземы, пневмоторакса, пневмомедиастинума) [186, 277].

Волюмотравма не менее выражено сказывается на функциональной активности бронхолегочной системы за счет инактивации сурфактанта, повышения проницаемости сосудистой стенки и нарушения целостности альвеоло-капиллярного барьера [70, 295, 408].

Токсичность действия кислорода связана с гиперпродукцией свободных радикалов, обладающих выраженным повреждающим действием на незрелую легочную ткань с гибелью альвеолоцитов, повышением сосудистой проницаемости и разрушением сурфактанта [382]. Развивающийся

интерстициальный отек на ранних этапах препятствует адекватному газообмену, далее межальвеолярный выпот претерпевает фиброзное перерождение с развитием необратимой перестройки архитектоники ацинуса, что способствует дальнейшему снижению эффективности процессов газообмена [265, 270, 277]. Негативное действие активных форм кислорода не ограничивается одной бронхолегочной системой. Повышение проницаемости церебральных сосудов с развитием отека ткани головного мозга и компрессионным воздействием на микрососудистое русло, а также вазоконстрикция на фоне гипероксии приводят к стойким перфузионным нарушениям, ведущим к формированию очагов лейкомаляции [18, 55, 63, 76, 185, 370]. Для недоношенного ребенка опасной является не только высокая концентрация кислорода в кислородно-воздушной смеси в процессе ИВЛ, но и содержание кислорода в атмосферном воздухе может стать для него пороговым, а у глубоко недоношенных детей и токсичным. Ситуация усугубляется за счет функциональной неполноценности системы антиоксидантной защиты, формирующейся в третьем триместре беременности, степень дисфункции которой определяется гестационным возрастом [138, 141]. Экспрессия внутриклеточных и внеклеточных антиоксидантов крайне чувствительна к действию патологических факторов, еще более выражено угнетающих нейтрализацию свободных радикалов [222]. Низкий уровень и гипофункция антиоксидантных ферментов, кофакторов их синтеза (Fe, Cu, Se, Zn), а также дефицит веществ, обладающих антиоксидантной активностью (церулоплазмин, гиповитаминозы А и Е), сопровождаются повышенным образованием активных форм кислорода, что вызывает повреждение легочной ткани на всех уровнях [188, 272]. Сопутствующие процессы инфекционного воспаления на фоне надпочечниковой недостаточности недоношенных детей и дефицита антипротеаз, характеризуются упорным течением и относительной устойчивостью к проводимой антибактериальной терапии. В условиях длительно текущего воспаления, неполноценность процессов репарации

приводит к фиброзированию легких и развитию необратимой структурной перестройки, что затрудняет перевод ребенка на самостоятельное дыхание и требует дальнейшей дотации кислорода, способствующей длительному оксидантному воздействию на легкие [132, 192].

Потребность в респираторной поддержке у недоношенных детей связана не только с патологическими процессами, происходящими непосредственно на уровне бронхолегочной системы. Незрелость нейрональных структур регуляции дыхания приводят к развитию центральных апноэ, при которых дыхательные движения и, соответственно, воздушный поток в трахеобронхиальном дереве отсутствуют, а также периодического дыхания, характеризующегося перерывами в дыхательном цикле длительностью 3 секунды и более, между которыми имеются периоды адекватного дыхательного ритма. Податливость стенки воздухопроводящих путей в связи с незаконченным формированием мышечно-хрящевой структуры, гиперсекреция слизи, массивная десквамация эпителия и развитие в дальнейшем бронхиальной гиперреактивности создают условия, предрасполагающие к развитию обструктивных апноэ с сохраненными дыхательными движениями в адекватном ритме, но наличием препятствия воздушному потоку на различных уровнях трахеобронхиального дерева. При сочетанном действии центральной дисрегуляции дыхания и обструкции развивается смешанные апноэ [252, 354]. Ряд исследователей выявил, что на ранних этапах постнатального развития преобладают апноэ центрального генеза, тогда как в более поздние сроки, при наличии сочетанной пульмонологической патологии и относительно зрелом дыхательном центре чаще имеют место обструктивные апноэ [53, 123, 138, 141, 164].

Перечисленные структурно-функциональные особенности бронхолегочной системы недоношенных детей, неблагоприятные факторы перинатального периода, а также ятрогенные воздействия в процессе

проведения респираторной терапии, создают риск развития хронической бронхолегочной патологии – БЛД.

1.3. Характеристика верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей в неонатальном периоде. Патогенетические аспекты развития микроаспирации желудочного содержимого и ее связь с респираторной патологией

Структурно-функциональная взаимосвязь бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта, обусловленная общностью эмбриологического происхождения [15] и обуславливающая формирование сочетанной патологии, широко обсуждается в современной литературе [36, 37, 80, 90, 329]. К моменту рождения доношенного ребенка система органов пищеварения, аналогично системе органов дыхания, не является зрелой в анатомо-физиологическом плане, что предрасполагает к развитию моторно-эвакуаторных, ферментативных, иммунологических дисфункций, способствующих, на фоне действия коморбидных процессов, развитию стойких патологических изменений. У недоношенных детей степень выраженности функциональных нарушений и структурная неполноценность стенки желудочно-кишечного тракта находится в обратно пропорциональной зависимости от гестационного возраста [59, 112, 175, 285, 301, 302].

Особенности становления верхних отделов системы органов пищеварения, а именно пищевода и кардиального отдела желудка, представляют наибольший интерес в контексте взаимосвязи с возможным развитием бронхолегочной патологии и негативным влиянием на ее дальнейшее течение. Воронкообразная форма пищевода в раннем постнатальном периоде со слабо выраженным диафрагмальным сужением и расположением дистальных отделов выше диафрагмы, небольшой объем и шаровидная форма желудка с медленным его опорожнением, преимущественно горизонтальное положение ребенка, способствуют забросу желудочного

содержимого в пищевод [16, 297, 373]. Кроме того, в связи с неравномерностью созревания различных компонентов стенки желудочно-кишечного тракта у новорожденных, слизистая оболочка пищевода достаточно хорошо развита, в отличие от мышечного слоя, формирование которого продолжается на протяжении первых десяти лет жизни [167]. Незаконченное развитие мышечных структур пищевода наиболее ярко проявляется в недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) или кардиального жома, составляющего антирефлюксный механизм вместе с ножками диафрагмы, диафрагмально-пищеводной связкой, складкой Губарева, углом Гиса, Виллизиевой петлей, внутрибрюшной частью, пропульсивными сокращениями и тканевой резистентностью пищевода [129, 298, 299]. Несостоятельность данного механизма в неонатальном периоде обусловлена структурной незрелостью или действием сочетанной патологии перинатального генеза [16]. Анатомо-функциональная незрелость антирефлюксного механизма на ранних этапах онтогенеза, при отсутствии фоновой патологии, приводит к развитию физиологической гастроэзофагеальной регургитации, повторные эпизоды которой по данным ряда авторов имеют место у 47-88% новорожденных [89, 106, 223, 375, 377]. Клинически физиологическая гастроэзофагеальная регургитация проявляется срыгиваниями и является одним из адекватных вариантов начального этапа становления моторно-эвакуационной функции желудочно-кишечного тракта [212]. Патологическая гастроэзофагеальная регургитация с кислотно-пептическим повреждением слизистой оболочки пищевода, развитием рефлюкс-эзофита и возможной микроаспирацией желудочного содержимого формируется у детей с задержкой внутриутробного развития, рожденных преждевременно, перенесших хроническую антенатальную или острую интранатальную гипоксию с развитием церебральной ишемии и геморрагического поражения головного мозга, при наличии лактазной недостаточности и генетической предрасположенности к развитию несостоятельности антирефлюксного механизма [7, 175, 207, 281,

377]. Частота патологической гастроэзофагеальной регургитации у детей в первые 3 месяца жизни по данным внутрипищеводной рН-метрии достигает 10-14,6%, из них 12-39% имеют рефлюкс-эзофагит [144, 148, 208, 379]. При этом, проведенные исследования выявили несоответствие данных внутрипищеводной рН-метрии, результатов биопсии и частоты выявления патологической гастроэзофагеальной регургитации на основании Римских критериев III. Так 38% младенцев с патологическими данными рН-метрии не имели рефлюкс-эзофагита, а у 53% младенцев с рефлюкс-эзофагитом были нормальные показатели рН [299]. Согласно Римским критериям II, патологическая гастроэзофагеальная регургитация была выявлена у 81% детей с нормальными данными биопсии слизистой пищевода, внутрипищеводной рН-метрии и у 30% детей – с нормальными данными внутрипищеводной рН-метрии [301, 372, 376].

Этиология патологической гастроэзофагеальной регургитации разнообразна и включает факторы, влияющие на анатомо-функциональное состояние антирефлюксных структур, новообразования, кисты средостения, топографические сосудистые аномалии, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, сопровождающиеся внешней компрессией пищевода и нарушением его перистальтической активности, а также пилороспазм или пилоростеноз, препятствующие эвакуации содержимого желудка и др. [122, 144, 207].

Патологические изменения гемодинамики в вертебробазиллярном бассейне приводят к циркуляторной гипоксии в области ядер блуждающего нерва, иннервирующего пищевод, что вызывает нарушение его моторики. На фоне церебральной дисциркуляции развивается дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), с нарушением моторно-секреторных процессов на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, развитием как дискинезии пищевода и снижения сократительной активности НПС, приводящих к патологической гастроэзофагеальной регургитации, так и кардио-, пилоро-, дуоденоспазма, дуоденогастрального рефлюкса, нарушения перистальтики

кишечника, гипо- или гиперацидности желудочного содержимого [126, 144, 208, 221].

Дефицит дисахаридаз при лактазной недостаточности приводит к усилению и дискоординации моторики тонкого и толстого кишечника с возникновением антиперистальтических сокращений. Данные нарушения перистальтики развиваются за счет повышения осмотического давления на фоне избыточного поступления воды при ретенции дисахаридов в кишечнике и чрезмерной активации процессов брожения с нарастанием кислотности кишечного содержимого и выработкой микрофлорой в процессе переработки накопившихся углеводов углекислого газа с растяжением кишечной стенки, что стимулирует моторику кишечника [60, 208, 221].

Характер влияния церебральной ишемии, геморрагического, инфекционно-токсического, травматического поражения центральной нервной системы (ЦНС) на функциональную активность желудочно-кишечного тракта широко обсуждается в современной отечественной и зарубежной литературе [7, 10, 16, 24, 69, 302, 306]. Установлено, что более 50% детей с перинатальной патологией ЦНС имеют различные нарушения со стороны пищеварительной системы, представленные, главным образом, дискинезиями моторно-сфинктерного аппарата и клинически проявляющимися упорными срыгиваниями и рвотой [33, 90, 101]. Ведущую патогенетическую роль во взаимосвязи перинатальной патологии ЦНС и дисфункции системы органов пищеварения, а иногда и развитии органической патологии гастродуоденальной зоны, играет вегетативный дисбаланс [27, 142, 191]. Циркуляторная гипоксия, токсическое действие продуктов жизнедеятельности различных микроорганизмов при внутриутробном и постнатальном инфицировании сопровождаются ацидотическим сдвигом в кислотно-основном состоянии (КОС) крови, оказывают непосредственно повреждающее действие на ткань головного мозга и приводят, в зависимости от степени выраженности, к нарушению деятельности нейроцитов с внутриклеточными

дисметаболическими процессами, либо к их гибели с развитием очагов некроза [9, 12, 107, 116, 185, 316]. В связи с диффузным характером поражения нейрональных структур при действии данных факторов, на фоне нарушения корково-подкорковых взаимодействий, развивается системный дисбаланс в деятельности вегетативных центров [54, 105]. Дисфункции ВНС способствует также геморрагическое поражение головного мозга, так внутрижелудочковые кровоизлияния приводят к ликвородинамическим нарушениям и, в последующем, к формированию гипертензионно-гидроцефального синдрома с компрессионным воздействием на церебральные структуры [100, 109, 126, 181, 209, 215, 230].

Выделено преобладающее влияние различных патологических факторов на характер функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Гипертензионно-гидроцефальный синдром, наследственная предрасположенность к заболеваниям органов пищеварения способствуют развитию секреторных нарушений, с повышенной выработкой соляной кислоты железами слизистой оболочки желудка. Морфофункциональная незрелость в связи с преждевременным рождением или антенатальным страданием на фоне гипоксии и внутриутробной инфекции, в комплексе с ликвородинамическими нарушениями, наоборот, сочетаются с гипоацидным характером секреторной активности желудочного эпителия. Дисбаланс в деятельности ВНС, обусловленный мультифакториальными влияниями, приводит к развитию смешанной патологии, в связи с регулирующим действием ВНС как на моторную активность, так и на секреторные процессы в желудочно-кишечном тракте [16].

При развитии патологической гастроэзофагеальной регургитации запускается механизм стимуляции синтеза оксида азота за счет активации нейрональной синтетазы оксида азота, расположенной в подслизистом слое пищевода. Повышенный уровень данного соединения, сопровождающийся экскрецией нитрит-аниона мочевыделительной системой, угнетает

перистальтическую активность пищевода, способствует развитию недостаточности НПС, что усиливает выраженность патологической гастроэзофагеальной регургитации и делает ее резистентной к проводимой антирефлюксной терапии [45, 378].

Сократительная активность НПС снижается в результате действия ряда регуляторных пептидов, секретируемых клетками кишечника, относящимися к диффузной эндокринной системе и выполняющих гормональную, нейротрансмиттерную функции (вазоактивный интестинальный пептид, энкефалины, секретин, глюкагон, холецистокинин и др.). К несостоятельности НПС приводит также синдром транзиторной надпочечниковой недостаточности неонатального периода у недоношенных детей, сопровождающийся низким уровнем кортикостероидных гормонов [363].

Процесс гастроэзофагеальной регургитации может стимулироваться количественными и секреторными нарушениями эпителиального регуляторного звена системы органов пищеварения. Повреждение слизистой оболочки пищевода и желудка в результате моторно-эвакуационного дисбаланса приводит к уменьшению синтеза веществ, стимулирующих адекватную перистальтическую активность желудочно-кишечного тракта, происходит снижение количества эпителиоцитов пищевода, продуцирующих кальретинин и мелатонинпродуцирующих эпителиальных клеток желудка. При этом развивается гиперплазия эпителиальных клеток пищевода, вырабатывающих эндотелин-1 и NO-синтазу, участвующую в синтезе оксида азота, эффекты которого в отношении сократительной функции пищевода, НПС описаны выше [37]. Характер действия эндотелина-1 определяется его уровнем в плазме крови: низкая концентрация сопровождается вазодилатирующим эффектом за счет релаксации гладкомышечных клеток сосудов, тогда как высокий уровень приводит к вазоконстрикции, а также вызывает нарушение перистальтики пищевода, желудка и способствует недостаточности НПС. Основное количество эндотелина-1 (90%) выводится из

организма легкими. Следовательно, патология бронхолегочной системы, влияющая на процессы выведения эндотелина-1, приводит к нарастанию его уровня и, тем самым, стимулирует гастроэзофагеальную регургитацию [37,90].

В связи с общностью патогенетических механизмов, патологическая гастроэзофагеальная регургитация зачастую сочетается с дуоденогастральным рефлюксом, что приводит к агрессивному воздействию на слизистую оболочку пищевода кислотно-пептических факторов желудка и детергентных компонентов желчи. В результате, в зависимости от выраженности регургитации дуоденального содержимого, снижается кислотность в пищеводе с развитием щелочного рефлюкс-эзофита [281]. Таким образом, выделяют два варианта патологической гастроэзофагеальной регургитации: кислый, обусловленный изолированной недостаточностью НПС, приводящий к снижению рН до 4,0 и менее, и щелочной - при сочетанном снижении сократительной функции НПС и пилорического сфинктера, с рН в пищеводе, превышающим 7,0. Согласно результатам суточного мониторирования внутрипищеводного рН у недоношенных детей, кислый вариант патологической гастроэзофагеальной регургитации регистрировался в 24% случаев, из них основное количество детей были маленькими к сроку гестации [16, 106, 207, 297]. Установлено, что антенатальное введение ряда медикаментозных препаратов способствует развитию перистальтических нарушений в системе органов пищеварения. Так кортикостероидная терапия, стимулирующая анатомо-функциональные процессы созревания бронхолегочной системы при угрозе преждевременного рождения ребенка, обладает негативным действием на моторную активность пищевода и вызывает несостоятельность НПС. Согласно проведенным исследованиям, в группе недоношенных детей, получавших антенатально кортикостероидную профилактику РДСН, кислый вариант патологической гастроэзофагеальной регургитации имел место в 41% случаев, тогда как у гестационно незрелых детей без антенатальной терапии кортикостероидами – в 16% случаев [302].

Взаимосвязь патологической гастроэзофагеальной регургитации и бронхолегочной патологии связана с высоким риском микроаспирации желудочного содержимого при выраженных моторно-эвакуаторных нарушениях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся высоким уровнем гастро-эзофагеальной регургитации. К механизмам, препятствующим развитию аспирационного синдрома относится не только адекватная перистальтическая активность пищевода и сократительная функция нижнего пищеводного, пилорического сфинктеров, но и координация акта глотания с закрытием голосовой щели, которая может быть нарушена в связи с недоношенностью, тяжелой гипоксией, инфекционным поражением ЦНС. Кашлевой рефлекс, стимулируемый аспирацией, также играет защитную роль, но при действии вышеназванных патологических факторов, имеет место его угнетение, максимально выраженное у глубоко недоношенных детей с крайне незрелой рефлекторной деятельностью [15, 36, 275, 383].

Проведение ИВЛ способствует микроаспирации желудочного и дуоденального (при сочетании дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов) содержимого за счет интубации и седации [146, 220, 295].

Бронхолегочной патологией, сочетающейся с патологической гастроэзофагеальной регургитацией в неонатальном периоде, являются аспирационные пневмонии, бронхообструктивный синдром, возможно нарушение ритма дыхания и развитие апноэ [106, 398, 405]. Микроаспирация сопровождается повреждением слизистой оболочки дыхательных путей, а также эпителия альвеол [283, 395]. В патологический процесс вовлекается эндотелий микроциркуляторного русла легких, с повышением проницаемости сосудов и развитием интерстициального отека, скоплением жидкости в полости альвеол, что приводит к нарушению функции газообмена. Кислотно-пептическое повреждение слизистой оболочки трахеобронхиального дерева вызывает местную воспалительную реакцию с участием провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL) – 8), активированных эозинофилов, скоплением

полиморфноядерных лейкоцитов [287, 323, 324, 380, 411]. Выделение биологически активных соединений, вследствие травмирующего действия аспирированных веществ, способствует дальнейшим функциональным и структурным нарушениям в бронхолегочной системе. Дегрануляция эозинофилов сопровождается выделением эозинофильного катионного пептида (ЕСР), стимулирующего процессы воспаления, обладающего цитотоксическим действием, что вызывает повреждение дыхательного эпителия и снижает резистентность слизистой оболочки к действию агрессивных факторов [175, 251, 423]. Следует отметить, что смешанные рефлюксы, сопровождающиеся микроаспирацией как желудочного, так и дуоденального содержимого и развивающиеся при наиболее выраженных нарушениях моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, неполноценности антирефлюксных механизмов, что характерно для недоношенных детей, являются наиболее неблагоприятными [400]. Это связано с действием солей желчных кислот дуоденального содержимого на слизистую оболочку дыхательных путей, вследствие чего повышается проницаемость слизисто-эпителиального барьера, снижается эффективность клеточных механизмов резистентности и, соответственно, повышается чувствительность к действию желудочного кислотного-пептического компонента, что усиливает травматизацию тканей и стимулирует процессы воспаления [208, 227, 296]. Высокий уровень простагландинов, сопровождающий воспалительную реакцию, также способствует снижению сопротивляемости слизистой оболочки влиянию факторов агрессии [74]. Согласно проведенным исследованиям, степень функциональной состоятельности механизмов тканевой резистентности детерминирована генетически. Таким образом, при равных условиях внешнего воздействия патологических факторов, уровень функциональных нарушений и структурных повреждений у каждого ребенка будет индивидуален [16, 90].

В процессе дальнейшего онтогенеза, помимо аспирационных пневмоний, апноэ, у детей с ГЭР имеют место рецидивирующие бронхиты с

бронхообструктивным синдромом и бронхиальная астма (БА). В случае развития последней, патологическая гастроэзофагеальная регургитация может играть как этиологическую роль, так и негативно сказываться на уже сформированной астматической патологии, а также являться результатом ее течения вследствие структурно-функциональной общности, обусловленной единством эмбриологического происхождения бронхолегочной и пищеварительной систем [83, 124]. Развитие вегетативного дисбаланса на фоне БА, приводит к несостоятельности антирефлюксных механизмов и способствует появлению гастроэзофагеальной и дуоденогастральной регургитации. Согласно исследованиям (Козлова И.В., Славкина Е.А., Логинов С.В., 2003) установлено, что частота патологической гастроэзофагеальной регургитации при БА у детей составляет от 55% до 80% [36, 39].

Бронхообструктивный синдром, являющийся одним из компонентов клинической картины БЛД, также может быть связан с микроаспирацией желудочного содержимого. Выделяют два основных патогенетических механизма развития бронхиальной обструкции вследствие микроаспирации: 1) за счет стимуляции кислотно-пептическим содержимым желудка вагусных рецепторов, расположенных в дистальной части пищевода; 2) путем непосредственного воздействия желудочного или дуоденального содержимого на слизистую оболочку бронхиального дерева, при этом местный раздражающий эффект вызывает бронхokonстрикцию, а аспирированные частицы могут обтурировать воздухопроводящие пути, либо вызвать местную экссудативно-воспалительную реакцию с отеком слизистой и развитием бронхиальной обструкции [283, 298, 302, 301, 395].

Таким образом, бронхолегочная патология и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта взаимодействуют друг с другом по типу взаимного отягощения, что делает необходимым комплексный подход в решении патогенетических, клинических, диагностических и лечебно-реабилитационных вопросов.

Учитывая высокую частоту патологической гастроэзофагеальной регургитации в неонатальном периоде на фоне незрелости антирефлюксных механизмов и наличие широкого спектра факторов, способствующих трансформации физиологической гастроэзофагеальной регургитации в патологическую, сопровождающуюся в ряде случаев микроаспирацией желудочного содержимого [380] целесообразно изучить степень влияния данной патологии на характер течения БЛД.

1.4. Клинико-патогенетические особенности бронхолегочной дисплазии у доношенных и недоношенных детей

В современной неонатальной пульмонологии большое внимание уделяется изучению проблемы БЛД. Разрабатываются новые схемы диагностики и лечебных мероприятий, изучаются особенности клинической картины в зависимости от характера морфофункциональных изменений в бронхолегочной системе [19, 20, 23, 52, 79, 132, 135]. Выделена новая форма этого хронического заболевания легких, а именно «новая БЛД», развивающаяся у недоношенных детей с выраженной гестационной незрелостью, не связанная с ИВЛ и кислородотерапией [38, 132]. Тем не менее, в ряде случаев, дыхательная недостаточность (ДН), развивающаяся у детей с новой формой БЛД, характеризуется постепенным нарастанием и формированием в дальнейшем не менее выраженной структурной перестройки легких с нарушением функциональной активности бронхолегочной системы [115, 170, 213, 220, 261]. Данная проблема, а также поиск факторов, приводящих, в случае формирования классической формы БЛД, к развитию наиболее выраженного фиброза легких, деформации бронхиального дерева и затяжному течению воспалительного процесса, устойчивого к антибактериальной терапии, делают актуальным изучение степени и характера влияния коморбидной патологии на течение БЛД.

Одним из основных морфологических изменений в бронхолегочной системе при БЛД является очаговое фиброзное перерождение легких с развитием деформации бронхиального дерева и гиперинфляцией соседних участков. Повреждающее действие компонентов дуоденального и желудочного происхождения инактивирует сурфактант, стимулирует местную воспалительную реакцию и пролонгирует инфекционно-воспалительный процесс, способствуя тем самым фиброзу легких на фоне слабых репаративных способностей гестационно незрелого, подверженного действию патологических факторов организма [36, 136, 283, 395].

Согласно данным широкого круга исследователей, последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом частоты случаев бронхолегочной дисплазии в нозологической структуре заболеваний легких у новорожденных [19, 23, 52, 134, 135, 247]. Это связано с внедрением высокотехнологичных методов в лечебно-диагностический процесс акушерско-гинекологических и неонатальных стационаров, результатом чего явилось повышение выживаемости глубоко недоношенных новорожденных, а также детей, страдавших антенатально на фоне соматической и инфекционной патологии матери с развитием кислородной недостаточности, задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода. Новорожденные с ЗВУР, в ряде случаев, имеют тяжелую сочетанную гипоксическую, инфекционную, кардио-респираторную, желудочно-кишечную, метаболическую патологию, требующую интенсивной медикаментозной и респираторной терапии [28, 70, 133, 210, 249, 404].

Частота развития БЛД в группе детей, требовавших проведения ИВЛ определяется гестационным возрастом и массой тела при рождении. Так у новорожденных с экстремально низкой массой тела, составляющей менее 1000 г., БЛД имеет место у 73%, при массе тела от 1000 г. до 1499 г. – в 41% случаев, свыше 1499 г. – у 16% детей [214]. Следует отметить мультифакториальность БЛД и наличием широкого спектра коморбидной патологии [279, 404]. Особый интерес сочетанная патология представляет в контексте изучения

этиологических факторов в развитии БЛД у преждевременно родившихся детей, не требовавших пролонгированной ИВЛ, у детей с низким гестационным возрастом, а также у доношенных детей.

Современные представления о БЛД кратко изложены в определении данной патологии, а именно: БЛД (P27.1) – полиэтиологичное хроническое заболевание морфологически незрелых лёгких, развивающееся у новорождённых, главным образом, глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома новорожденного (РДСН) и/или пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы лёгких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребёнка [91].

Учитывая полиэтиологичность заболевания и зависимость степени выраженности бронходиспластических фиброзных процессов от характера этиологических факторов, целесообразно детально рассмотреть каждый из них с раскрытием особенностей патофизиологических механизмов действия. Следует отметить, что гетерогенность факторов объединяется синергичностью их влияния на формирование и течение БЛД.

Развитие патологического бронхолегочного процесса происходит в результате взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов и воздействий. К эндогенным, предрасполагающим к формированию БЛД, факторам относятся морфофункциональная незрелость легких, сниженная активность сурфактантной системы, приводящая к дефициту образования и выброса сурфактанта, а также изменению его структуры и физико-химических свойств. [125, 139, 162, 259]. К эндогенным факторам относится и генетическая предрасположенность как к патологии органов дыхания, так и к разрастанию

соединительной ткани в ответ на воспалительное повреждение легочных структур. В рамках генетически обусловленного фиброзного ответа на травмирующие воздействия рассматривается синдром дисплазии соединительной ткани, как коморбидная патология, способствующая ремоделированию легких [85, 266, 269]. Экзогенные факторы включают инфекционные (внутриутробные инфекции, сепсис), химические (повреждение ткани легкого активными формами кислорода как проявление его токсического эффекта) и механические (баротравма, волюмотравма) влияния. Последние две группы факторов объединяются одним процессом – ИВЛ [52, 70, 72, 322, 394, 401]. В условиях продолжающейся активной постнатальной альвеоляризации с ростом микроциркуляторного русла, токсическое и механическое побочное действие ИВЛ приводит к непосредственному травматическому эффекту с нарушением последующего развития легких [238, 239].

Токсический эффект активных форм кислорода реализуется на фоне незрелости бронхолегочной системы и недостаточности антиоксидантных механизмов недоношенного, а также гестационно зрелого, но подверженного в антенатальном и перинатальном периодах действию патологических факторов ребенка. Активные формы кислорода (супероксидный анион, липидный пероксид, пероксид водорода, радикал оксида азота, гидроксильный радикал, феноксил-радикал) у недоношенных детей тормозят развитие легочных структур на саккулярном этапе посредством нарушения формирования первичных перегородок [152, 351]. Свободные радикалы вызывают воспалительные процессы в легких, кумулятивно взаимодействующие с инфекционным воспалением, что приводит к нарастанию провоспалительных цитокинов, обнаруживающихся в ТБА [286, 330, 336]. Активные формы кислорода оказывают повреждающее воздействие на легочные структуры посредством разрушения и подавления синтеза сурфактанта, ингибиторов протеаз, стимуляции перикисного окисления липидов, обладающего цитотоксическим действием, опосредованно способствуют повышенному

синтезу таких провоспалительных цитокинов как интерлейкин (IL) -1, IL-8 и др., вызывающих интенсивное образование свободных радикалов [265, 278, 287, 303]. Таким образом, активные формы кислорода через многоступенчатые механизмы могут стимулировать собственный синтез, кроме того, взаимодействуя друг с другом, они могут образовывать новые агрессивные, токсичные вещества [68, 179, 187, 192, 210]. Недостаточность функциональной активности таких компонентов антиоксидантной системы как супероксиддисмутаза, глутатион пероксидаза, каталаза, дефицит кофакторов, в частности, витамина Е на фоне избыточной продукции свободных радикалов приводит к развитию оксидантного стресса с некрозом эпителия трахеобронхиального дерева [22], трансформации альвеолоцитов II типа в альвеолоциты I типа [314, 340, 349, 382, 391, 392]. Свободные радикалы вызывают выделение нейтрофилами эластазы и коллагеназы, деструктивно действующих на легочную ткань, а также активируют трансформирующий фактор роста – β , играющий важную роль в процессах фиброобразования в ходе поствоспалительной репарации [68, 187, 218, 238, 336, 387].

Токсическое действие активных форм кислорода на легочные капилляры заключается в некрозе эндотелия, травматизации его мембраны, деструкции компонентов межклеточного матрикса, что сопровождается повышением проницаемости микроциркуляторного русла с развитием некардиогенного, интерстициального отека легких на фоне гипоальбуминемии, ассоциированного с ИВЛ увеличения синтеза вазопрессина и альдостерона, фиброзно обусловленного нарушения лимфатического оттока [319, 416]. При этом в интерстиций и альвеолы поступает большое количество активированных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, которые, взаимодействуя друг с другом, запускают метаболический каскад реакций с выделением протеолитических ферментов и медиаторов воспаления, обладающих вазодилатирующим эффектом, что приводит к дальнейшему повышению проницаемости капилляров [118, 170, 173, 288, 291]. Нарушение целостности альвеоларно-

капиллярного барьера вследствие действия на эндотелий, базальную мембрану капилляров, альвеолоциты активных форм кислорода и механических ИВЛ – ассоциированных факторов, приводит к гематогенной диссеминации патогенных микроорганизмов, их токсинов и медиаторов воспаления с развитием системного воспалительного процесса [338]. Структурные повреждения легочных сосудов сопровождаются уменьшением чувствительности к действию вазоактивных соединений со снижением реактивности сосудистой стенки [41, 48, 173, 198, 206, 385]. Морфологически ремоделирование сосудов малого круга кровообращения при БЛД представлено гипертрофией гладкомышечного слоя, фиброзными изменениями наружной оболочки, периартериального пространства с уменьшением диаметра артерий и суммарного объема сосудистого русла бронхолегочной системы, что, в комплексе с отеком интерстиция, приводит к выраженной легочной гипертензии, персистирование которой поддерживается воспалительным процессом инфекционного генеза [213, 220, 226].

Согласно современной концепции патогенеза БЛД, важную роль в фиброзе легких играет состояние межклеточного матрикса, деградация и последующее фиброзное ремоделирование которого осуществляется при участии протеолитических ферментов, в частности интерстициальных коллагеназ, членов семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), а именно ММП-1, ММП-8, ММП-13, выделение и коллагеназная активность которых стимулируются свободными радикалами [52]. Таким образом, активные формы кислорода прямо или опосредованно вызывают выраженные повреждения легких, с последующим нарушением ее функции [13, 264].

Регуляция гомеостаза синтеза и деградации коллагена I, II, III типов происходит при участии ММП. Коллаген I и III типов составляет более 90% всей коллагеновой структуры легкого. Установлено, что ММП-1(коллагеназа - 1), образуемая макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, инициирует начальные этапы деградации преимущественно коллагена III типа.

ММП-8 (коллагеназа-2) вырабатывается плазматическими, эндотелиальными, эпителиальными клетками, синовиальными фибробластами, хондроцитами, нейтрофилами и, главным образом, деградирует коллаген I типа. ММП-13 (коллагеназа-3) участвует в перестройке коллагена II типа, и, с меньшей активностью - коллагена I и III типов. ММП-13 образуется разнообразными клетками, включающими макрофаги, Т-лимфоциты и плазматические клетки [353]. Немаловажное значение в развитии фиброза легких имеет желатиназа-B (ММП-9) и тканевой ингибитор ММП-1 (ТИМР-1), дисбаланс в соотношении которых может привести к фиброзуподслизистого слоя бронхов [119]. После воздействия на коллаген интерстициальных коллагеназ, он становится чувствительным к деградации другими матриксными металлопротеиназами, что способствует дальнейшему ремоделированию интерстиция [254]. Хроническое воспаление в бронхолегочной системе вызывает развитие дисрегуляции перестройки соединительнотканной основы легочной ткани, являясь триггером фиброзного ответа. Экспрессия ММП-8 эндотелиальными, эпителиальными, плазматическими клетками, полиморфноядерными лейкоцитами и синовиальными фибробластами увеличивается под воздействием провоспалительных цитокинов. Интенсивная деградация коллагена может провоцировать нерегулируемый процесс производства соединительнотканых компонентов, что приводит к развитию фиброза [52, 84, 85].

Доказано, что в процессе течения БЛД повышается уровень ММП-1, -2, -9, а также ТИМР-1 в трахеобронхиальном аспирате и сыворотке крови. Степень повышения концентрации ММП и их тканевого ингибитора определяется стадией течения БЛД. Так в 3-6 месяцев, на фоне клинической стабилизации, отмечается максимальная экспрессия ММП и ТИМР-1, что свидетельствует о максимальной интенсивности процессов фиброобразования легких в данный возрастной период. Маркером наиболее выраженной клинической картины БЛД, соответствующей активному фиброзу легких, является ММП-9,

концентрация которой достигает максимума в разгар заболевания. ММП-9, действуя совместно с ММП-1, вызывает интенсивную деградацию фибриллярных и базальных мембранных коллагенов легочного интерстиция [254]. Важно также соотношение ММП-9 с TIMP-1, так при тяжелом течении БЛД отмечено отсутствие нарастания экспрессии TIMP-1 на фоне максимального уровня ММП, что свидетельствует о дисбалансе между ферментом и его ингибитором, приводящем к прогрессированию интерстициального фиброза. Имеется прямая взаимосвязь между содержанием ММП, их тканевого ингибитора и регрессом клинических проявлений БЛД у детей после 6 месяцев, а именно, снижение концентрации ММП одновременно со снижением уровня TIMP-1 соответствует уменьшению активности фиброза легких [13, 64].

Катамнестическое наблюдение за детьми второго года жизни не выявило изменений в содержании металлопротеиназ, за исключением снижения концентрации TIMP-1, что соответствует регрессу клинико-рентгенологических проявлений, отражающих относительное уменьшение фиброзированных участков легких в виде линейных тяжей на фоне увеличения объема здоровой легочной ткани по мере роста ребенка [52].

Динамическое определение уровня ММП у детей с БЛД свидетельствует об увеличении продукции ММП-9 относительно содержания ММП-1 и ММП-2 в первом полугодии жизни и может указывать на то, что ММП-9 инициирует начальный этап деградации коллагена легких. Являясь триггером активации ММП-1 и ММП-2, ММП-9 поддерживает этот процесс на поздних стадиях течения БЛД у детей. Следовательно, у детей с БЛД показатель содержания ММП-9 является чувствительным маркером ремоделирования легочного внеклеточного матрикса [52, 84, 85].

Установлено наличие взаимосвязи между уровнем ММП и концентрацией общего оксида азота, фактора роста фибробластов, супероксиддисмутазы. Повышение содержания оксида азота, обладающего

бронхолитическим и вазодилатирующим эффектом, на фоне активного фиброзного ремоделирования легких является компенсаторно-приспособительной реакцией, улучшающей легочную вентиляцию и микроциркуляцию как в пульмональных, так и в церебральных сосудах. Однако повышение оксида азота усиливает оксидантный стресс за счет выработки пероксинитрита и, тем самым, может повышать экспрессию металлопротеиназ [85, 219].

Фактор роста фибробластов, влияющий на метаболизм коллагена, супрессивно действует на образование ММП [84].

Супероксиддисмутаза, подавляющая образование активных форм кислорода посредством превращения супероксидного аниона в гидроксильный радикал была повышена у детей с легким течением БЛД. При тяжелом течении БЛД, характеризующимся максимальной экспрессией матриксных металлопротеиназ, отмечалось снижение уровня супероксиддисмутазы, как свидетельство истощения системы антиоксидантной защиты в условиях хронического оксидативного стресса [52, 270].

Следовательно, ММП являются биомаркерами активности процессов фиброобразования легких у детей с БЛД, что делает актуальным определение их уровня для контроля за течением заболевания и прогнозирования исходов [13].

Другим компонентом экзогенной группы патологических факторов являются механические воздействия, связанные с проведением респираторной терапии, на анатомически и/или функционально незрелые, подверженные действию инфекционно-токсических легкие. В процессе ИВЛ на структуры респираторного тракта механически действуют два варианта патогенетических механизмов: 1) ателектазирование вследствие спадания альвеол при выдохе на фоне недостаточности сурфактантной системы и низкого положительного давления конца выдоха (ПДКВ) – ателектотравма; 2) перерастяжение альвеолярных структур и сосудов микроциркуляторного русла в результате действия чрезмерно большого дыхательного объема или давления кислородно-

воздушной смеси (волюмотравма и баротравма), что способствует повышению проницаемости капилляров с развитием протеинсодержащего отека интерстиция и альвеол, стимуляцией воспалительных процессов в легочной паренхиме [23, 56, 70, 211]. Кроме того, интерстициальный и интраальвеолярный отек, приводят к снижению комплаенса легких, требующему, на фоне нарастания вентиляционно-перфузионных нарушений инфекционно-воспалительного, токсического генеза, более жестких параметров ИВЛ, стимулирующих дальнейшее оксидантное и механическое повреждение структур бронхолегочной системы [48, 97, 108, 173]. Установлено, что постоянное положительное давление в процессе ИВЛ, помимо позитивных влияний, заключающихся в предотвращении спадания альвеол на выдохе, имеет и негативные стороны, связанные с высоким риском нарушения целостности альвеол и развитием синдрома утечки воздуха. Таким образом, необходимо найти тот индивидуальный интервал значений ПДКВ, которые будут способствовать оптимальной функциональной активности легких, поскольку слишком низкие его показатели вызывают спадение альвеол с развитием ателектотравмы, а избыточно высокие – перерастяжение дистальных отделов бронхиального дерева с отеком, воспалением и нарушением целостности легких [140, 165, 168, 198, 201, 333]. Согласно проведенным исследованиям (см. выше), важную роль играют также такие характеристики кислородно-воздушной смеси как температура и влажность, постоянный уровень которых способствует адекватной функциональной активности дыхательного эпителия [123].

Важным этиологическим фактором в формировании БЛД считается антенатальная, перинатальная и постнатальная инфекция [6, 134, 199]. Воспалительный процесс инфекционного генеза стимулирует образование активных форм кислорода, усиливая тем самым, воспаление, индуцированное свободными радикалами. Повреждение эндотелия сосудов легких, эпителия дыхательных путей сопровождается миграцией гранулоцитов с инфильтрацией

интерстиция нейтрофилами, макрофагами и выделением ими провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), протеаз, нарастание уровня которых наблюдается по мере течения инфекционного процесса [179, 287, 291, 334, 337, 361]. Так, в трахеобронхиальных аспиратах детей, находившихся на ИВЛ и развивших впоследствии БЛД, выделялась РНК IL-1, IL-6, IL-8 уже в раннем неонатальном периоде, тогда как РНК противовоспалительного цитокина – IL-10 отсутствовала [176, 287, 324, 355, 411, 420]. Установлено, что недоношенные дети имеют крайне низкий уровень IL-10, что приводит к дисбалансу между про- и противовоспалительными цитокинами с хронизацией инфекционно-воспалительного процесса [304]. Провоспалительные цитокины влияют и на репаративные процессы, способствуя фиброзной перестройке легких [32, 34, 77, 179, 309]. Следует отметить, что недоношенные дети характеризуются преобладанием филогенетически и онтогенетически более древнего альтеративно-продуктивного типа воспалительной реакции с соединительнотканым ремоделированием поврежденных участков, что в результате стимулирующего действия медиаторов воспаления может приводить к диффузным фиброзным изменениям в легких [170].

Обсуждается возможность миграции нейтрофилов в ткань легкого, их дегрануляции со стимуляцией процессов воспаления, уже в антенатальном периоде вследствие внутриутробного инфицирования [368]. Это подтверждается тем, что у плодов при хориоамнионите имеет место выраженное повреждение легких цитокиновой этиологии, приводящее в раннем онтогенезе к диффузным интенсивным повреждениям легочных структур на фоне действия агрессивных постнатальных факторов [134, 176, 179, 257, 415].

Инфекционно-воспалительная патология матери вызывает как внутриутробное инфицирование плода, так и способствует преждевременному рождению, при этом синергичное взаимодействие антенатальных и постнатальных патологических факторов препятствует адекватному развитию альвеолярных структур и микроциркуляторного русла гестационно незрелых

легких. В результате, развивается РДСН с выраженными нарушениями вентилиционно-перфузионных отношений, требующий проведения длительной респираторной терапии, что повышает риск формирования БЛД [42, 120, 199, 352].

Рассматривая микробиологический спектр инфекционного процесса в бронхолегочной системе у детей, развивших БЛД, следует отметить важную роль колонизации дыхательных путей такими микроорганизмами как *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, цитомегаловирус, вызывающих развитие хориоамнионита, преждевременные роды, внутриутробное поражение различных систем органов, в том числе бронхолегочной системы [257]. Выявлено, что у новорожденных детей антенатально инфицированных *Ureaplasma urealyticum* уже в первые часы постнатальной жизни в трахеобронхиальном аспирате и интерстиции присутствуют медиаторы воспаления, выделяемые нейтрофильными гранулоцитами и эпителиальными клетками [313, 335]. Присутствие цитокинов, протеолитических ферментов в бронхоальвеолярном секрете новорожденного ребенка свидетельствует о внутриутробно инициированном воспалительном процессе, что нарушает процессы септации, альвеологенеза и васкуляризации легких, разрушает и инактивирует сурфактант, способствует развитию гиперреактивности бронхов вследствие перестройки мышечных структур стенки воздухопроводящих путей, предрасполагая к формированию БЛД [5, 414].

Внутриутробные микоплазменная, цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, сопровождающиеся хронической внутриутробной гипоксией, приводят к развитию легочной гипертензии за счет анте- и постнатальной перестройки сосудов микроциркуляторного русла легких с гипертрофией гладкомышечной оболочки и разрастанием соединительнотканых структур. Повышение давления в малом кругу кровообращения нарастает вследствие интерстициального отека, способствующего персистенции воспалительного

процесса, стимулирующего дальнейшее ремоделирование легочных сосудов [155, 187, 192, 199, 211, 347].

Открытый артериальный проток (ОАП), имеющий место у недоношенных детей, также может вызывать отек интерстиция легких и последующее нарастание вентиляционно-перфузионных нарушений с необходимостью использования более жестких параметров ИВЛ [76]. Следует отметить, что наличие персистирующего Ductus arteriosus предрасполагает к формированию БЛД не во всех случаях. Так, его этиологическая роль в ремоделировании легочной ткани подтверждена преимущественно у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела [123]. При этом раннее медикаментозное, оперативное или самостоятельное закрытие артериального протока существенно не снижало риск развития БЛД [188]. Инфекционный процесс внутриутробной или нозокомиальной этиологии способствует функционированию Ductus arteriosus и позднему его закрытию, с нарастанием отека легких, легочной гипертензии, снижением комплайенса легких, увеличивая риск формирования БЛД и ухудшая прогноз уже начавшейся фиброзной перестройки легких с нарушением развития дистальных отделов бронхиального дерева, непосредственно осуществляющих газообмен [134, 176, 347].

Оптимальная нутритивная поддержка является одним из необходимых условий для адекватных процессов репарации и развития анатомических структур легких. Гиповитаминозы А и Е, имеющие место у недоношенных детей, длительно находящихся на парентеральном питании, сопровождаются дисфункцией дыхательного эпителия со снижением активности регенерации, что в условиях действия патологических факторов, травмирующих воздухопроводящие пути, приводит к нарастанию анатомо-функциональных эпителиальных нарушений, негативно влияющих на дренажные процессы в трахеобронхиальном дереве [184].

В группе эндогенных причин формирования БЛД, помимо рассмотренных выше недостаточности сурфактантной системы и недоношенности, следует остановиться на генетической предрасположенности [266]. На наследственный генез указывают комбинации генетически детерминируемых признаков, таких как расовая принадлежность (европейская раса), мужской пол, высокая частота бронхолегочных и атопических заболеваний у родственников детей, страдающих БЛД. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, в семьях детей с БЛД достаточно часто встречается такая бронхообструктивная патология как БА, что указывает на наследуемую предрасположенность к гиперреактивности бронхов [17, 52, 84]. Генетически детерминируемый, связанный с мутацией гена SFTPB, синтез функционально неполноценного сурфактанта за счет недостаточности его структурного компонента - протеина В, приводит к снижению активности сурфактантной системы, предрасполагая к развитию ателектазов и респираторных расстройств раннего неонатального периода с необходимостью проведения ИВЛ, развитием БЛД [85]. Необходимо отметить, что недостаточность сурфактантной системы генетического генеза имеет крайне неблагоприятный прогноз и часто приводит к летальному исходу, в отличие от снижения активности или разрушения сурфактанта в результате действия внутриутробных инфекционных, гипоксических или постнатальных факторов [125]. Точный этиологический механизм генетического влияния на формирование БЛД с указанием причинно значимых генов на данный момент полностью не изучен, но существует предположение, что в процессе ремоделирования легочной ткани участвуют гены, ответственные за процессы репарации. В результате повреждающего действия патологических факторов, восстановление легких может протекать по пути реконструкции структурных компонентов органа с сохранением его адекватной функции, либо стимуляцией фиброзных процессов с замещением функционально активной ткани соединительной, деформацией трахеобронхиального дерева и вентиляционно-

перфузионными нарушениями. Таким образом, у детей, сформировавших БЛД, генетический дефект связан с дисфункцией процессов репарации с замедлением и снижением их активности, а также тенденцией к фиброзу легких. Кроме того установлено, что воспалительный процесс, имеющий место у детей с БЛД способен, посредством медиаторного воздействия, потенцировать дальнейшее фиброзирование за счет экспрессии генов, ответственных за синтез компонентов соединительной ткани. Установлено, что стимулирующие мутации в гене *TGFβ1*, ответственного за синтез трансформирующего фактора роста $\beta 1$, приводят к мультисистемной стимуляции процессов фиброирования с ремоделированием легких в частности [84, 85].

Рассматривая патологию структуры и интенсивности синтеза соединительной ткани как один из основополагающих эндогенных механизмов в развитии БЛД, следует отметить, что в раннем постнатальном периоде этот вид ткани обладает высокой пролиферативной активностью, что в условиях стимулирующего действия медиаторов воспаления и повреждения легких в результате инфекционного процесса, а также проведения респираторной терапии, приводит к фиброзу легких [52].

В современной литературе обсуждается роль соединительнотканной дисплазии в этиопатогенезе БЛД. Частота выявления синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) характеризуется широкой вариабельностью в зависимости от исследуемого контингента детей и составляет от 26% до 80% [30, 64, 84, 85]. Морфологически синдром ДСТ представлен генетически детерминированной патологией коллагеновых и эластиновых волокон, связанной с нарушением механизмов синтеза и сборки компонентов коллагена и эластина, повышенной их деградацией, изменением пространственной организации, дисметаболическими процессами в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани [64]. Помимо генетических мутаций, в генезе синдрома ДСТ лежат и экзогенные факторы, а именно дефицит Mg^{2+} , приводящий к стимуляции процессов деградации коллагена и эластина на фоне повышения

активности коллагеназ, эластаз, ММП, что приводит к расслоению структуры соединительной ткани с уменьшением ее прочности и устойчивости к механическим воздействиям [96]. Дисбаланс в системе биосинтеза белково-углеводных компонентов межклеточного матрикса – гликозаминогликанов, представленный деактивацией гиалуронансинтетаз и стимуляцией гиалуронидаз, при повышении активности ММП, сопровождается выраженной деградацией экстрацеллюлярных структур с последующим дефицитом их синтеза, что совместно с патологией образования коллагеновых и эластиновых фибрилл способствует развитию полисистемных морфофункциональных нарушений [52, 84, 202, 359]. Следует отметить, что гестационно незрелые дети характеризуются наличием дефицита микроэлементов, в том числе и Mg^{2+} , выраженность которого прямо пропорциональна степени недоношенности. Следовательно, можно предполагать, что недоношенность предрасполагает к диспластическим изменениям волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани с мультисистемным проявлением и предрасположенностью к развитию бронхолегочной патологии в частности [40, 128, 138].

Синдром ДСТ вследствие нарушений синтеза и катаболизма структурных компонентов межклеточного матрикса способствует развитию выраженных анатомо-функциональных нарушений бронхолегочной системы, способствуя формированию хронической пульмонологической патологии с фиброзом, деформацией трахеобронхиального дерева, бронхиальной обструкцией, синдромом утечки воздуха [145]. Развитие бронхообструктивного синдрома происходит за счет нарушения дренажной функции легких в результате снижения мукоцилиарного клиренса [62], а также пролабирования стенок трахеобронхиального дерева на фоне слабости соединительнотканного каркаса воздухопроводящих путей вследствие деградации его эластической основы [53, 350]. В структуру синдрома ДСТ, в зависимости от генетических комбинаций и степени экспрессии отдельных генов, может входить трахеобронхиальная

дискинезия, приводящая к патологическими изменениями моторики дыхания в виде повышения сопротивления воздухопроводящих путей и развития обструкции с гиповентиляцией и, соответственно, гипоксией, что сопровождается дыхательной недостаточностью, усугубляемой сочетанной инфекционной патологией [158]. Разрушение межальвеолярных перегородок с последующей гиперпластической фиброзной репарацией способствует выраженному нарушению функции газообмена. Кроме того, при ДСТ потенцируются механизмы свободнорадикального повреждения клеток легочной ткани с последующим цитолизом [61, 178, 343].

Важным эндогенным этиологическим фактором в развитии БЛД является дисбаланс в системе медиаторов неадренергической и нехолинергической иннервации - нейропептидов, объединяющих нервную, иммунную и эндокринную системы. Такие нейропептиды как субстанция P, вазоактивный интестинальный пептид, кальцитонин – ген – связанный пептид, нейрокинины A и B участвуют в нейроэндокринной регуляции тонуса бронхов, сосудистой проницаемости и реактивности стенки сосудов. Перечисленные медиаторы обладают неоднозначным влиянием на бронхиальные и сосудистые структуры. Так субстанция P, являясь основным медиатором нейрогенного воспаления, способствует развитию отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи, бронхоспазму с повышением аэродинамического сопротивления току воздуха. Вазоактивный интестинальный пептид напротив, участвуя в регуляции бронхиального тонуса оказывает интенсивное бронходилатирующее действие [43, 47]. Нейросекреторные клетки, выделяющие нейропептиды под регулирующим влиянием гипоталамуса, характеризуются полисистемной локализацией и присутствуют, в частности в легких, в дистальных отделах воздухопроводящих путей, вблизи от микроциркуляторного русла и гладкой мускулатуры бронхов [114]. Дисбаланс в системе секреции нейропептидов, связанный с инфекционно-воспалительным процессом, нарушением гипоталамической регуляции вследствие церебральной ишемии,

вертебробазилярной дисциркуляции, дисплазии соединительнотканной основы гипоталамуса, приводит к развитию и последующему нарастанию бронхоспазма, бронхиальной обструкции, повышению проницаемости сосудов с протеинсодержащим отеком межальвеолярных перегородок и выпотом в альвеолы, а также снижению сосудистой реактивности с тенденцией к повышению давления в малом кругу кровообращения [137]. Таким образом, рассматривая патологию нейроэндокринной регуляции бронхолегочной системы, мы обсуждаем основные патогенетические механизмы формирования БЛД, что свидетельствует о единстве патофизиологических процессов, лежащих в основе действия гетерогенных этиологических факторов.

Введение современных технологий в структуру перинатальной медицины привело к повышению выживаемости глубоко недоношенных детей, что вызвало нарастание количества новорожденных, входящих в группу риска по развитию БЛД [35, 131, 132, 135, 140]. Выраженная гестационная незрелость создает морфологическую основу для развития «новой» формы БЛД с минимальным фиброзом легких, но выраженным нарушением процессов дифференцировки легких, септации и альвеологенеза со снижением количества альвеол и патологией васкуляризации [273, 276]. В клинической картине отмечается низкая потребность в респираторной поддержке и дотации кислорода в раннем неонатальном периоде с последующим прогрессирующим ухудшением, нарастанием дыхательной недостаточности на фоне интерстициального отека, легочной гипертензии и развития классических патогенетических механизмов, характерных для формирования БЛД [28, 53, 115, 174, 220].

Раннее формирование БЛД (в первые 10 дней жизни) у глубоко недоношенных, а также у гестационно более зрелых недоношенных новорожденных и доношенных детей при низкой степени ИВЛ-индуцированных повреждающих воздействий, ставит перед исследователями ряд вопросов, касающихся этиопатогенетических факторов и механизмов

развития БЛД, ответы на которые даст изучение сочетанной патологии, возможно, играющей этиологическую роль в ремоделировании легких.

1.5. Морфологическая характеристика легких при БЛД

Высокотехнологичные методы выхаживания недоношенных и доношенных детей, представленные антенатальной кортикостероидной профилактикой развития постнатальных дыхательных расстройств, ранним введением сурфактанта, щадящими методами респираторной терапии с использованием современных респираторов и динамическим подбором режимов и параметров вентиляции в соответствии с клиническим статусом ребенка [121, 274, 282], снизили выраженность ИВЛ-индуцированных структурных изменений в бронхолегочной системе [20, 35, 75, 115, 123, 131]. Однако, несмотря на мягкую методику проведения ИВЛ, респираторная терапия вызывает морфологическую перестройку легких, интенсивность и обратимость которой определяется степенью структурно-функциональной зрелости легких, в том числе биохимическим статусом сурфактантной системы, а также наличием сочетанной патологии, потенцирующей травмирующее действие баро-, волюмотравмы и кислородотерапии [13, 56, 70, 117, 186, 320].

Гистологически выделяют четыре стадии в формировании БЛД, соответствующие динамике клинической картины и, соответственно, степени тяжести течения бронходиспластического процесса [170, 220].

Ранними морфологическими признаками, соответствующими первой стадии формирования БЛД (1-4 дни жизни), являются некроз, десквамация и метаплазия эпителия нижних отделов дыхательных путей: бронхиол и альвеол, на фоне выраженного интерстициального и альвеолярного отека, скопления нейтрофилов и лимфоцитов в межальвеолярных перегородках и слизистой оболочке бронхов. Характерно наличие ателектазов, имеющих место с разной степенью выраженности при всех стадиях развития БЛД. Данная стадия клинически представляет собой классический РДСН [93, 118].

Далее, в период с 4 по 10 дни жизни: вторая стадия в развитии БЛД, происходит более глубокая структурная перестройка бронхиального дерева с формированием розеткообразных бронхиол, некрозом эпителия бронхиол с обтурацией некротическими массами нижних отделов дыхательных путей, появлением и распространением очагов пневмофиброза, увеличением числа ателектазов [213].

Третья стадия развития бронходилатического процесса (11-30 дни жизни) характеризуется нарастанием количества очагов пневмофиброза, мозаично чередующихся с участками выраженной гиперинфляции, множественными фибромускулярными ателектазами, дальнейшим распространением эпителиальных дистрофических и некротических процессов в верхние отделы трахеобронхиального дерева.

Четвертая стадия формирования БЛД (свыше 30 дней жизни) – хроническая болезнь, морфологически представлена распространенным выраженным пневмофиброзом с картиной сотового легкого, глубокой структурной перестройкой стенки воздухопроводящих путей, обтурацией и облитерацией розеткообразных бронхиол, гипертрофией мышечной оболочки бронхов, персистенцией диссеминированных ателектазов [170, 190, 213, 220].

Высокая пролиферативная готовность на всех этапах формирования БЛД вследствие экспрессии соответствующих генов, а также угнетение апоптоза и нарастание маркеров антиапоптоза стимулируют репаративные процессы в легких, имеющие фибропластическую направленность [231]. Следует отметить, что фиброз при БЛД имеет максимальную выраженность у доношенных детей и преждевременно родившихся детей, не получивших раннюю постнатальную дотацию сурфактанта и требовавших «жестких» режимов ИВЛ.

Одновременно с ремоделированием стенки воздухопроводящих путей и альвеолярного аппарата происходит редукция микрососудистого русла с изменением его структуры. Помимо непосредственного повреждающего

действия воспалительных процессов, охватывающих все структурные компоненты легких, в том числе и сосуды малого круга кровообращения, имеет место фиброзное перерождение интимы вследствие избыточной фибропластической активности. Инфильтрация сосудистой стенки фибробластами стимулируется хронической гипоксией при синергичном участии ММП-2. В результате фиброзной трансформации интимы, гладкомышечного слоя с гиперплазией миоцитов, периваскулярного фиброза, уменьшается диаметр просвета артерий и артериол, повышается гемодинамическое сопротивление с появлением и последующим нарастанием легочной артериальной гипертензии [84,170, 232].

Морфологическая картина легких при формировании «новой» БЛД у глубококонедоношенных детей характеризуется минимальной выраженностью очагового фиброзного ремоделирования, метаплазии, дистрофии, некроза эпителия и гипертрофии гладкомышечной оболочки на всех уровнях трахеобронхиального дерева с преобладанием диффузной гиперинфляции. Гистологически определяется уменьшение количества альвеол как результат угнетения процессов развития первичных и вторичных перегородок с нарушением формирования, в зависимости от гестационной зрелости, саккулярного и/или альвеолярного аппарата [261, 262, 332, 360]. Патологические изменения в структуре и количестве альвеол сопровождаются редукцией микроциркуляторного русла со снижением плотности распределения капилляров и суммарным уменьшением площади поверхности, участвующей в газообмене, что приводит к развитию и нарастанию полисистемного кислородного голодания тканей [23, 135, 170, 213].

1.6. Клинические варианты течения БЛД

Согласно современной классификации, в зависимости от гестационной зрелости ребенка, тактики лечебных мероприятий, степени выраженности и характера фиброза легких, а также особенностей клинической картины,

выделяют БЛД недоношенных, подразделяющуюся на классическую, «новую» формы и БЛД доношенных [23, 38]. Классическая форма БЛД недоношенных характеризуется наибольшим процентом случаев тяжелого течения с выраженным фиброзом легких, мозаично расположенными участками гиперинфляции, множественными ателектазами, гипертрофией гладкомышечной оболочки бронхов и бронхиол, перибронхиальным и периваскулярным фиброзом, персистирующим инфекционно-воспалительным процессом, что клинически реализуется в развитии хронической дыхательной недостаточности и рецидивировании бронхообструктивного синдрома [23, 52, 132, 362].

Рассматривая «новую» форму БЛД, имеющую место у детей, родившихся преждевременно в сроке гестации обычно менее 28 недель, с проведением своевременной сурфактантной терапии и последующей мягкой техникой респираторной терапии, можно отметить преобладание диффузных изменений вследствие интерстициального отека легких и скопления жидкости в альвеолярном пространстве. Характерна редукция количества альвеол и обеднение микрососудистого русла малого круга кровообращения с крайне незначительной степенью выраженности фиброза легких [133, 170, 213, 261, 262, 360]. Клинически в раннем неонатальном периоде отмечается слабо выраженная потребность в проведении ИВЛ и зависимость от кислородотерапии [131]. Следует учесть, что относительное благополучие первых дней постнатального периода у глубоко недоношенных и малых для гестационного возраста детей может в последующем перейти в развитие тяжелой БЛД с необходимостью в жестких параметрах ИВЛ, высокой концентрации кислорода и неблагоприятным витальным прогнозом. Однако в большинстве случаев, недоношенные дети характеризуются благополучным исходом с регрессом бронходиспластических процессов и полным восстановлением функции органов дыхания к 3-5 годам жизни [133, 332].

Бронхолегочная дисплазия доношенных детей по своим клинικο-морфологическим данным аналогична классической форме БЛД недоношенных детей [23, 362].

Клиническая картина БЛД полиморфна, она не имеет патогномоничных симптомов и представлена картиной хронической и острой дыхательной недостаточности вследствие бронхиальной обструкции, некардиогенного интерстициального отека легких, усугубляемых персистированием воспалительного процесса [131, 247, 413]. Отмечается втяжение уступчивых мест и колоколообразная форма грудной клетки, диспноэ, тахикардия, диффузные сухие свистящие и влажные разнокалиберные хрипы, крепитация. На фоне сочетанного течения бронходиспластических и инфекционно-воспалительных процессов развиваются метаболические и электролитные нарушения, хроническая белково-энергетическая недостаточность [23, 132, 143, 190, 248, 279]. Выраженность клинических проявлений в процессе формирования БЛД, коррелирующая с интенсивностью структурной перестройки легких, подразделяется на четыре стадии [239] возрастные периоды и морфологическая характеристика которых описана выше.

Первая стадия, имеет патогномоничные для РДСН клинические проявления в виде дыхательной недостаточности с втяжением межреберий, яремной ямки, мечевидного отростка, крыльев носа, тахипноэ свыше 60 вдохов в минуту, стонущего дыхания, гипоксемии и гиперкапнии с необходимостью кислородотерапии.

Вторая и третья стадии БЛД, клинически представлены нарастанием бронхиальной обструкции на фоне интерстициального отека легких и повышения ригидности воздухопроводящих путей. Визуально отмечается значительное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Аускультативно определяются диффузные влажные хрипы, крепитация на фоне ослабленного дыхания.

Четвертая стадия (стадия хронической болезни) проявляется не только глубокой морфологической перестройкой легких с прогрессированием респираторных расстройств и дальнейшим вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы. Имеют место полиорганные структурные и функциональные нарушения в результате гипоксемии с нарушением метаболических процессов. На данном этапе течения БЛД максимально выражен порочный патофизиологический круг, заключающийся в нарастании некардиогенного интерстициального отека легких на фоне гипертензии малого круга кровообращения, инфекционно-воспалительных и фибропластических процессов, стимулирующего в свою очередь дальнейшее повышение сосудистого сопротивления с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и дальнейшим присоединением отека легких кардиогенной этиологии [236, 239].

В 36 недель постконцептуального возраста (у детей, рожденных в сроке гестации менее 32 недель) и в возрасте 56 суток жизни (дети с гестационным возрастом при рождении более 32 недель, в т.ч. доношенные) оценивается тяжесть течения БЛД с выделением легкого, среднетяжелого и тяжелого течения в зависимости от потребности в дотации кислорода, уровня его концентрации, необходимости проведения и методе респираторной терапии, выраженности рентгенографических изменений [23, 131]. Объективно определить тяжесть течения БЛД позволяют ряд классификаций: модифицированная классификация, предложенная С.В. Старевской, учитывающая не только клинико-рентгенографические, но и анамнестические данные, 2001г. [192]; подразделение на три степени тяжести в зависимости от потребности в кислородотерапии и респираторной поддержке, согласно А.Н. Jobe, Е.Н. Bancalari, 2001г. [247].

Характер течения БЛД в неонатальном периоде волнообразен. После короткого периода относительной стабилизации состояния на фоне проведения респираторной терапии, возможно развитие тяжелой дыхательной

недостаточности с потребностью в более жестких режимах вентиляции [98]. Особенности течения и волнообразность выраженности клинических проявлений БЛД определяются влиянием множества факторов, в частности наличием или отсутствием осложнений БЛД и активизацией инфекционно-воспалительных процессов [19, 23, 79, 236]. Осложнениями БЛД являются:

- хроническая ДН с потребностью в дотации кислорода на амбулаторном этапе, развитие не ее фоне острой ДН вследствие присоединения воспаления вирусной или бактериальной этиологии [99, 131, 187];

- рецидивирующие бронхолегочные инфекции, одной из причин развития которых является угнетение иммунного ответа, вызывающие нарастание степени дыхательной недостаточности с необходимостью в госпитализации и создающие неблагоприятный прогноз дальнейшего течения основного заболевания. Выявлено, что главным этиологическим фактором тяжелых обострений БЛД является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) [180, 134, 241, 263, 289];

- ателектазы сегментов и долей легких вследствие склонности к слипанию воздухопроводящих путей на фоне слабости соединительнотканного каркаса трахеобронхиального дерева и бронхиальной обструкции, вызванной скоплением слизистого секрета, некротизированных эпителиальных структур, а также гипертрофией гладкомышечной оболочки бронхов [170, 213];

- легочная гипертензия, стойкий характер и нарастание которой приводит к развитию такого осложнения как правожелудочковая сердечная недостаточность с гепатомегалией и формированием *Copulmonale*. Дистрофические процессы в миокарде вследствие функциональной перегрузки могут затронуть проводящие пути с возникновением аритмии [156, 225];

- системная артериальная гипертензия [41, 133];

- пневмоторакс в результате снижения устойчивости легких к механическим воздействиям вследствие фиброза и активности инфекционных

процессов с повреждающим протеолитическим действием продуктов воспаления приводит к развитию пневмомедиастинума [146];

- неврологическая патология, формирование которой связано с периодически повторяющейся циркуляторной гипоксией головного мозга, частым сочетанием БЛД с перивентрикулярной лейкомаляцией, а также геморрагическим поражением ЦНС, представленным внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) [9, 10, 50, 51, 55, 87, 154]. В рамках прогностической оценки течения патологии центральной и периферической нервной системы при БЛД, отмечено развитие гипертензионно-гидроцефального синдрома, двигательных нарушений различной степени выраженности, задержка темпов психомоторного развития [346], обусловленная как непосредственным органическим поражением ЦНС, так и эмоциональной и социальной депривацией детей [109, 113, 183, 209, 321], страдающих БЛД в стадии хронической болезни с необходимостью в периодических госпитализациях;

- задержка физического развития, гипотрофия вследствие белково-энергетической недостаточности неонатального и последующих периодов онтогенеза, возникшая на фоне больших энергетических затрат, обусловленных повышением интенсивности работы структур, участвующих в акте дыхания, катаболической направленностью обмена веществ, низкой толерантностью к энтеральной нагрузке на ранних этапах постнатальной жизни у детей с БЛД. Установлено, что трофические расстройства неонатального периода синергично с хронической дыхательной недостаточностью закладывают основу для снижения темпов как физического развития с высокой частотой гипотрофии по типу гипостатуры, так и задержке становления психомоторной функции [52, 131];

- анемия, развивающаяся в связи с полисистемным угнетением регенераторных процессов при БЛД, в частности в системе органов кроветворения, на фоне гипосекреции эритропоэтина инфекционно-токсического и ятрогенного генеза [133];

- остеопороз и переломы костей, обусловленные дефицитом минеральных компонентов костной ткани [131, 184].

Подводя итог в описании клинического течения БЛД необходимо отметить, что заболевание, несмотря на возможные периодические обострения, в основном проценте случаев имеет регрессивное течение с полным восстановлением функции органов дыхания к 3-5 годам, при этом наиболее благоприятный прогноз имеют недоношенные дети, получившие экзогенный сурфактант в первые часы постнатальной жизни [20, 388, 419]. Рядом авторов отмечена тенденция к персистенции пульмонологической патологии, протекающей с бронхообструктивным синдромом у детей с БЛД в анамнезе, до 7-10 лет [19, 52, 132, 150, 345]. Тяжелое течение БЛД с формированием хронической бронхолегочной патологии на дальнейших этапах онтогенеза часто имеет место у доношенных детей с выраженными фибропластическими процессами, недоношенных не получивших дотацию сурфактанта, а также, вне зависимости от гестационного возраста, на фоне тяжелой инфекционно-воспалительной патологии, токсического, ишемического, геморрагического, травматического поражения ЦНС, сопутствующих нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [131, 193, 214]. Неблагоприятный прогноз составляет также наличие осложнений в течении БЛД, свидетельствующих о тяжести основного заболевания, усугубляющих структурно-функциональные нарушения в системе органов дыхания и повышающих нагрузку на репаративные процессы в условиях дефицита энергетических и пластических компонентов [311, 388].

1.7. Диагностическая и лечебная тактика у детей с БЛД

Диагностика БЛД основана на применении комплексного подхода в обследовании детей, объединяющего клинические и рентгенологические критерии, позволяющего исключить другую бронхолегочную патологию, имеющую сходные клинические проявления, а именно: пневмонии,

изолированные ателектазы, кровоизлияние в легкие, синдром Вильсона-Микити, интерстициальная и лобарная эмфизема, аномалии развития микроциркуляторного русла легких, муковисцидоз, хронический облитерирующий бронхолит, врожденные пороки сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок (ДМЖП и ДМПП), легочная гипертензия [108, 132, 169, 174, 190].

Критерии диагноза БЛД, согласно Классификации ...(2009) [91] включают:

1) необходимость проведения респираторной терапии в раннем неонатальном, представленной ИВЛ и/или обеспечением постоянного положительного периоде давления в дыхательных путях СРАР (continuous positive airway pressure) с наличием тенденции к нарастанию зависимости от кислорода с увеличением его концентрации в кислородно-воздушной смеси;

2) сохраняющиеся симптомы хронического РДСН в возрасте 28 дней и старше, включающие тахипноэ свыше 60 вдохов в минуту, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания с втяжением уступчивых мест грудной клетки, дистантные хрипы;

3) развитие гипоксемии (pO_2 50 мм рт. ст. и менее) с потребностью в дотации кислорода с концентрацией, превышающей 21%, на протяжении первых 28 дней жизни и далее;

4) наличие характерных рентгенологических признаков в виде диффузно расположенных мозаичных зон гиперинфляции, чередующихся с очаговыми зонами фиброза – картина сотового легкого, горизонтально расположенные ребра с расширением межреберных промежутков, расширение правых отделов сердца, уплощение диафрагмы.

Рентгенологически выделяют четыре стадии в развитии БЛД (W. Northway, 1967г.) [364], соответствующие морфологическим изменениям и динамике в клинической картине. Рентгенографические изменения при БЛД нарастают от нодозно-ретикулярной сети с воздушной бронхограммой первой стадии до диффузно расположенных эмфизематозных участков, чередующихся

с зонами фиброза, расширения тени средостения за счет кардиомегалии и множественными ателектазами четвертой стадии [23, 190]. В зависимости от тяжести течения БЛД можно выделить три степени в нарастании фиброзных, эмфизематозных, интерстициальных и сердечно-сосудистых изменений на рентгенограмме [23, 133, 187, 190]. Анализ динамики морфологических и, соответственно, рентгенографических данных в процессе формирования БЛД показал, что, в ряде случаев, нет четкой периодизации в структурной перестройке легких, и яркая клиническая картина БЛД развивается на фоне незначительных изменений на рентгенограмме [131, 132, 133, 157]. В случае тяжелого течения БЛД, а также при необходимости исключить врожденные пороки развития легких, рентгенологические данные уточняются посредством проведения компьютерной томографии грудной клетки [190, 201, 224].

Диагностический алгоритм при БЛД включает также результаты электрокардиограммы (ЭКГ) с наличием P-pulmonale, дополняемый данными доплер-эхокардиографического исследования, представленными признаками перегрузки правых отделов сердца и выявлением, предрасполагающих к развитию легочной гипертензии, кардиальных структурных особенностей [23, 187, 190].

Лабораторные методы исследования: анализ КОС в комплексе с физикальными данными позволяют не только установить наличие дыхательной недостаточности, но и объективно определить ее степень. Характерны гипоксемия, гиперкапния, с нарастанием дефицита буферных оснований и развитием ацидоза при обострении БЛД [1, 132, 190].

К современным методам обследования детей с БЛД относятся биохимическое исследование крови с определением уровня 3-нитротирозина в плазме [240], маркеров фибропластического ремоделирования, таких как матриксная металлопротеиназа-9 и ее соотношение с тканевым ингибитором-2 [52], цитоморфологическое и биохимическое изучение бронхоальвеолярной лаважной жидкости с выделением и динамическим исследованием изменения

уровня медиаторов воспаления [232, 286, 290, 366, 367, 418], количества активированных гранулоцитов [271, 324, 341, 344, 356, 364], маркеров аспирации желудочного содержимого [369, 410]. Цитологический состав лаважной жидкости наиболее точно отражает цитологию легких и слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, что позволяет установить стадию течения и активность инфекционно-воспалительного процесса [229, 348, 402]. Данный метод исследования, несмотря на неоспоримые преимущества, в настоящее время к сожалению не получил широкое распространение в практической медицине, встречается только в крупных клиниках и имеет, главным образом, научно-исследовательскую точку приложения.

Комплексный подход в диагностическом алгоритме при БЛД включает выявление сочетанной, негативно влияющей на течение основного заболевания, патологии с целью последующей ее коррекции. Так, наличие патологической гастроэзофагеальной регургитации и дуоденогастральной регургитации достоверно диагностируется посредством проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки пищевода, ультразвукового и рентгеноконтрастного исследования, проведения 24-часовой рН-метрии пищевода, манометрии НПС [36, 37, 106, 365, 407, 417]. Большинство вышеперечисленных методов диагностики имеет ограниченные возможности применения у недоношенных, малых для гестационного срока и находящихся в тяжелом состоянии детей, что снижает их значимость в постановке диагноза ГЭР и микроаспирации желудочного содержимого, что требует разработки новых универсальных методов диагностики [305].

Полисистемность и неспецифический характер клинической картины БЛД обуславливают многокомпонентность терапевтической тактики, основные методы которой следующие:

- 1) Системная фармакотерапия, включающая применение диуретиков, бронходилататоров, глюкокортикоидов [242, 244, 255, 267, 293, 312, 389, 403], муколитиков [386], средств анальгезии и седации [82, 253].

2) Ингаляционная фармакотерапия: бронхолитики, муколитики, ингаляционные глюкокортикостероиды [292], 0,9% NaCl [127, 216, 234, 284, 307, 325, 390].

3) Респираторная терапия - проведение кислородотерапии, применение СРАР в качестве стартового метода респираторной терапии [274], при необходимости переход на традиционную ИВЛ с оптимальными параметрами вентиляции, соответствующими клиническому статусу ребенка и динамическим контролем за насыщением крови кислородом с целью коррекции его концентрации в кислородно-воздушной смеси [88, 163, 168, 306, 308, 315]. Предпочтительными являются следующие значения параметров КОС: SatO₂ 90-95%, PaO₂ 55-70 мм.рт.ст., PaCO₂ 45-60 мм.рт.ст., pH более 7,25 [315, 339, 342, 393].

4) Антибактериальная терапия, учитывая значимую патогенетическую роль перинатальных и неонатальных инфекций в формировании БЛД [243].

5) Дети, страдающие БЛД, нуждаются в высококалорийной нутритивной поддержке с достаточным количеством белка, жиров и микроэлементов, обеспечивающей адекватный уровень репаративных процессов, морфофункциональное становление всех систем органов на фоне повышенных энергетических затрат и катаболической направленности обмена веществ [184, 233, 294, 371,381]. Стремясь достигнуть требуемого суточного калоража и количества нутриентов, необходимо контролировать суточный объем жидкости (СОЖ), избыточное количество которого может привести к нарастанию легочной гипертензии [217].

6) Антиоксидантная терапия (витамин А) [272, 327, 328, 421, 422].

Профилактика БЛД включает антенатальное введение стероидов, раннюю дотацию экзогенного сурфактанта [310, 318, 331, 399], закрытие гемодинамически значимого ОАП [153], ограничение объема вводимой жидкости, максимально раннее снижение концентрации кислорода, параметров ИВЛ, экстубацию и перевод на самостоятельное дыхание (уменьшение риска и

длительности воздействия ИВЛ-индуцированных повреждающих факторов), дотацию витаминов (А, Е, Д, С, В6, В2, фолиевая кислота) как антенатально, так и в постнатальном периоде [20, 115, 245, 294, 422].

Наличие микроаспирации желудочного содержимого у детей с БЛД требует проведения антирефлюксной терапии, включающей позиционную, нутритивную (введение антирефлюксных смесей или загустителей грудного молока) и медикаментозную (применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, препаратов, нормализующих моторику желудочно-кишечного тракта) коррекцию [16, 36, 65, 90, 144, 160, 172].

* * *

Таким образом, проблема развития и патоморфоза БЛД остается по-прежнему актуальной. Несмотря на значительные достижения современной медицины в изучении этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики БЛД, ряд проблем требует более детального анализа:

- недостаточно изучена степень влияния коморбидных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта на частоту развития, особенности течения и исходов БЛД;

- нет четкого, универсального алгоритма диагностики и лечебной тактики у детей с БЛД, развившейся на фоне микроаспирации желудочного содержимого;

- отсутствуют универсальные методы ранней верификации патологической гастроэзофагеальной регургитации с микроаспирацией желудочного содержимого, применимые у новорожденных вне зависимости от гестационного возраста, массы тела и клинического статуса;

- нет четких алгоритмов ранней коррекции микроаспирации желудочного содержимого у детей в неонатальном периоде, и показаний к проведению антирефлюксной позиционной и диетологической терапии у новорожденных;

- в ситуации, когда медикаментозная и/или диетологическая коррекция функциональных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта все же имеет место, выбор терапевтических мероприятий субъективен;

- недостаточно изучено влияние терапии метилксантинами на выраженность функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и микроаспирации желудочного содержимого.

Учитывая вышеприведенные обстоятельства, становится необходимым изучение степени влияния микроаспирации желудочного содержимого на характер течения БЛД, а также разработка новых универсальных, достоверных методов диагностики и комплексного лечебного алгоритма. Высокая значимость БЛД в нозологической структуре современной педиатрической пульмонологии делает актуальным решение следующих проблем, имеющих важное практическое значение:

-выявление групп риска по развитию БЛД и микроаспирации желудочного содержимого среди детей с неблагоприятным течением ante- и перинатального периодов;

-разработка комплексного диагностического алгоритма БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого с применением унифицированного, точного метода выявления нарушений моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта;

-включение в состав проводимой терапии позиционных, нутритивных и медикаментозных методов коррекции микроаспирации желудочного содержимого;

-разработка профилактических мероприятий, препятствующих развитию микроаспирации желудочного содержимого и включающих рациональную, индивидуально подобранную нутритивную тактику.

Глава II

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в период с января 2009 г. по декабрь 2014 г. на кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии (зав. кафедрой д.м.н., профессор А.В. Почивалов) педиатрического факультета (декан - д.м.н., профессор Т.Л. Настаушева) ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко), на базе БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (гл. врач – к.м.н. М.Л. Жидков). Катамнестическое наблюдение осуществлялось на базе отделения консультативной поликлиники БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав. отделением – Е.В. Михалева).

2.1. Методология и дизайн исследования

В современной литературе желудочно-пищеводный рефлюкс рассматривается как физиологическое явление у большинства новорожденных детей, однако существует ряд патологических состояний, при которых регургитация желудочного содержимого систематически происходит выше дистального отдела пищевода с последующей аспирацией [296, 298, 301, 302]. В настоящее время нет четких представлений о клинических проявлениях микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных детей, а также объективных критериев диагностики. Как следствие, имеет место назначение терапии, несоответствующей истинной тяжести состояния, что приводит к хроническому течению заболевания, снижению качества жизни и, в последующем, к инвалидности.

Выделение пепсина в ТБА является объективным маркером аспирации желудочного содержимого на фоне гастроэзофагеальной регургитации. Кроме того, пепсин является протеолитическим ферментом в активной форме и может оказывать непосредственное повреждающее действие на ткань легкого. Гематогенный механизм проникновения пепсина в бронхолегочную систему исключен в связи с отсутствием его циркуляции в плазме крови. Неактивные предшественники пепсина – пепсиногены I и II, учитывая возможность их

циркуляции в кровяном русле, могут выделяться в биологических жидкостях, в том числе и в трахеобронхиальном аспирате, но диагностического значения не имеют, поскольку не обладают протеолитическим действием и не могут преобразоваться в пепсин без участия соляной кислоты, а последняя может оказаться в трахеобронхиальном содержимом только в результате аспирации желудочного содержимого.

Учитывая то, что процедура сбора ТБА проводится регулярно у детей, находящихся на ИВЛ, исследование получаемого материала на наличие пепсина не будет являться дополнительной нагрузкой для ребенка. Данная процедура менее инвазивна, нежели стандартная рН-метрия, к тому же последняя имеет ограничение в применении у недоношенных детей, связанное с низкой массой тела и степенью недоношенности.

Таким образом, выявление пепсина в ТБА является объективным, менее инвазивным методом, верифицирующим микроаспирацию желудочного содержимого, а динамическое определение степени активности пепсина в комплексе с анализом особенностей анамнеза и коморбидной патологии позволит в дальнейшем спрогнозировать вероятность развития и характер течения БЛД. Все вышесказанное создает предпосылки для создания методов, направленных на предупреждение микроаспирации желудочного содержимого, а следовательно, и кислотно-пептического повреждения легких.

Способ верификации микроаспирации желудочного содержимого у детей, находящихся на ИВЛ, основан на выделении пепсина в ТБА методом гель-фильтрации на сефадексах с определением активности пепсина по Ансону и Мирскому в модификации М.П. Черникова (унифицированный метод, основанный на способности пепсина ращеплять белковую молекулу гемоглобина с освобождением тирозина и триптофана, не осаждаемых трихлоруксусной кислотой) по величине экстинкции [110]. Экстинкция – это десятичный логарифм отношения интенсивности световых потоков до и после прохождения ими светопоглощающего слоя, прямо пропорциональна

активности пепсина. Диагностически значимой являлась экстинкция выше 0,3, определение которой было связано с наличием пепсина в ТБА (соответствует молекулярной массе пепсина). Значения экстинкции менее 0,3 были обусловлены присутствием в ТБА белковых веществ с более низкой молекулярной массой, являлись фоновыми и свидетельствовали об отсутствии микроаспирации желудочного содержимого.

В зависимости от активности пепсина, определяемой по уровню экстинкции, согласно разработанному методу (патент РФ № 2480753), устанавливали выраженность микроаспирации желудочного содержимого.

- экстинкция от 0,3 до менее 0,8 соответствовала легкой микроаспирации;
- экстинкция от 0,8 до менее 1,2 соответствовала среднетяжелой микроаспирации;
- экстинкция от 1,2 до 1,7 соответствовала тяжелой микроаспирации.

✓ **Критерии включения** в исследование: новорожденные дети, находящиеся на ИВЛ.

✓ **Критерии исключения** из исследования:

Врожденные пороки развития сердца, бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, челюстно-лицевого аппарата, положительный неонатальный скрининг на муковисцидоз, гемодинамически значимый ОАП, некротический энтероколит II, III стадий, летальный исход.

Согласно цели и задачам исследование состояло из 3 этапов (табл. 2.1.).

Подразделение детей на группы проводилось на основании выраженности микроаспирации желудочного содержимого, определяемой величиной экстинкции. Пациенты с экстинкцией менее 0,3 не имели микроаспирации желудочного содержимого и составили группу сравнения (рис.2.1.).

Таблица 2.1.

Этапы исследования

№	Этап исследования
1	Исследование ТБА у детей, находящихся на ИВЛ, на наличие пепсина с определением его активности по величине экстинкции и подразделение детей на группы в зависимости от активности пепсина (ОРИТ).
2	В выделенных группах подразделение детей на подгруппы в зависимости от гестационного возраста с дифференцировкой по признаку наличия или отсутствия БЛД. Определение частоты развития, особенностей течения БЛД в зависимости от наличия или отсутствия микроаспирации желудочного содержимого и активности пепсина в ТБА (Второй этап выхаживания).
3	Катамнестическое наблюдение на протяжении 3х лет жизни с оценкой исходов БЛД и особенностей бронхолегочной патологии у детей без БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого и без нее.

Рисунок 2.1.

Дизайн клинического исследования особенностей течения БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого



1) * - 1А, 2А, 4А, 4В, 4С – недоношенные дети;

- 1B, 2B, 4D—доношенные дети.

2) ♦ - 1A+, 1B+, 2A+, 2B+, 3+, 4A+, 4B+, 4C+, 4D+: дети с БЛД;

- 1A-, 1B-, 2A-, 2B-, 3-, 4A-, 4B-, 4C-, 4D-: дети без БЛД.

2.2. Анамнестическая и демографическая характеристика обследованных больных

2.2.1. Демографическая характеристика обследованных больных и их распределение

Проведено комплексное обследование 373 детей в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде. Из них микроаспирация желудочного содержимого была выявлена у 276 детей, что составило 74% ($p < 0,05$).

Определялась частота развития БЛД у исследуемой категории пациентов в зависимости от выраженности микроаспирации желудочного содержимого, с последующим катамнестическим наблюдением пациентов, сформировавших БЛД на протяжении 3 лет.

У всех родителей или официальных опекунов обследованных детей было получено добровольное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных манипуляций, а также использование полученных клинических и анамнестических данных в целях проведения исследования.

Первый этап выхаживания проходил в отделении детской реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». На втором этапе дети находились в отделении патологии недоношенных №4 и отделении патологии новорожденных №3 БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». Катамнестическое наблюдение на третьем этапе осуществлялось консультативно на базе отделения консультативной поликлиники БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». При обострениях БЛД, требовавших стационарного лечения, дети госпитализировались в

отделение патологии раннего детского возраста БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1».

В зависимости от степени выраженности микроаспирации желудочного содержимого, определяемой уровнем активности пепсина в ТБА по величине экстинкции (десятичный логарифм отношения интенсивности световых потоков до и после прохождения ими светопоглощающего слоя), дети в неонатальном периоде были подразделены на 4 группы.

Первую группу составили 44 ребенка (11,8%) с экстинкцией в ТБА от 0,3 до 0,8, что свидетельствовало о легкой степени микроаспирации желудочного содержимого и прогностически предполагало легкое течение БЛД, в случае ее формирования. В данную группу вошел 21 ребенок, рожденный преждевременно (подгруппа 1А) в 35-37 недель и 23 доношенных ребенка (подгруппа 1В).

Вторая группа была представлена 185 детьми (49,6%) с экстинкцией в ТБА от 0,8 до 1,2 – средняя степень микроаспирации желудочного содержимого, прогнозировалось среднетяжелое течение БЛД. Дети второй группы подразделялись на 108 недоношенных (подгруппа 2А) со сроками гестации при рождении 29-31 неделя (52 ребенка), 32-34 недели (56 детей) и 77 доношенных детей (подгруппа 2В).

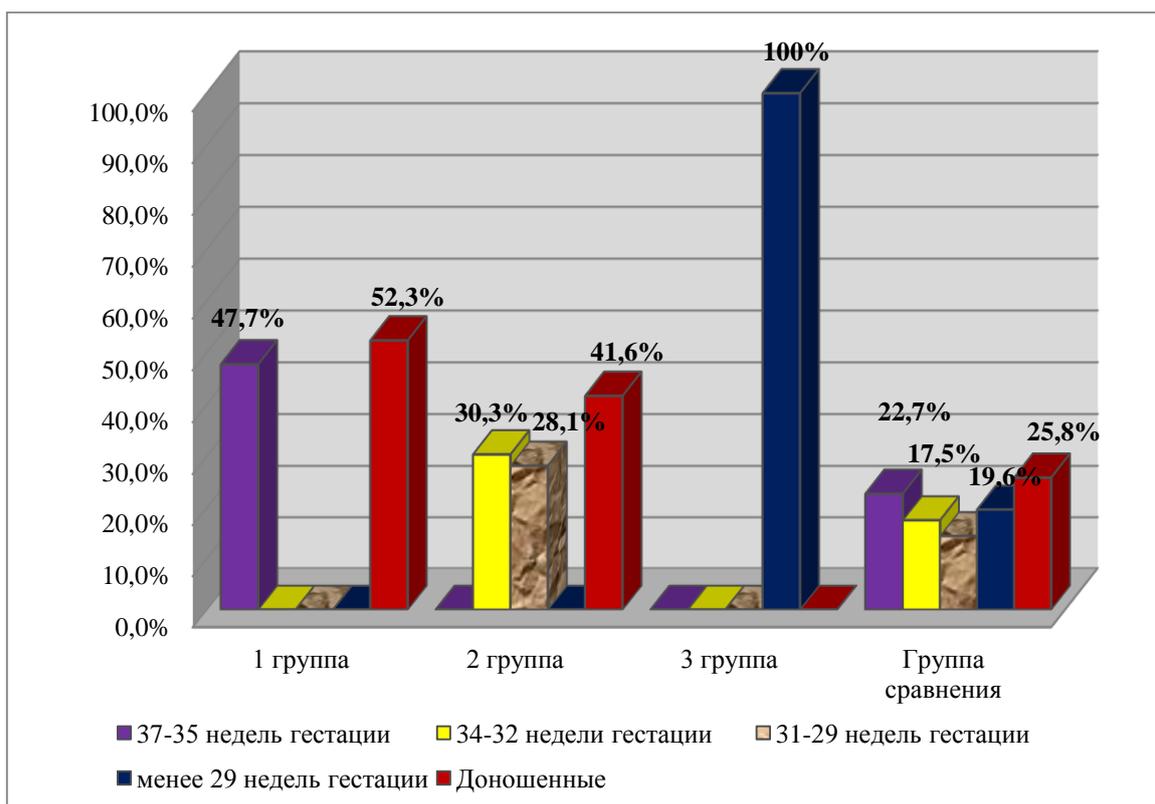
Третья группа включала 47 младенцев (12,6%), родившихся преждевременно с гестационным возрастом менее 29 недель, имеющих выраженную гастроэзофагеальную регургитацию с высокой степенью активности пепсина в ТБА и экстинкцией от 1,2 до 1,7. В данной группе, учитывая уровень активности пепсина в ТБА, предполагалось тяжелое течение БЛД.

Группу сравнения - составили дети с минимальными значениями экстинкции в ТБА - менее 0,3, являющимися диагностически и прогностически незначимыми – 97 детей (26%). Из них: 19 детей (подгруппа А) были рождены преждевременно в сроке гестации менее 29 недель, 31 ребенок (подгруппа В) с

гестационным возрастом 29-34 недели, 22 ребенка (подгруппа С), с гестационным возрастом менее 35-37 недель и 25 пациентов (подгруппа D) были доношенными (рис.2.2.).

Рисунок 2.2.

Распределение детей в зависимости от в группах



Общая клиническая характеристика детей, включенных в исследование, с распределением по группам, полу, возрасту на момент включения в исследование, степени гестационной зрелости с указанием значений массы и роста при рождении, наличия ЗВУР, возраста, в котором была начата респираторная терапия, представлена в таблицах 2.2 и 2.3.

Оценивая средний возраст на момент госпитализации в ОРИТ БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», выявлено нарастание данного показателя у недоношенных детей во 2й и, главным образом, в 3й группах, что объясняется высоким процентом случаев нетранспортабельности гестационно незрелых детей этих групп в первые дни

раннего неонатального периода в связи с особой тяжестью состояния, вследствие чего ранний перевод их из роддомов в ОРИТ был невозможен.

Таблица 2.2.

Демографическая характеристика детей в группах

Показатель	1 группа (n=44)		2 группа (n=185)		3 группа (n=47)	Группа сравнения (n=97)
	1A (n=21)	1B (n=23)	2A (n=108)	2B (n=77)		
Возраст при госпитализации и в ОРИТ, сутки (M±So)	1,58±0,26 *	2,44±0,35 *	3,23±1,73 *♦	2,83±0,52 *♦	5,79±2,48♦	2,67±1,38
Гестационный возраст, недели (M±So)	36,4±0,8*	39,5±0,4	32,5±2,3 *♦	38,4±1,3 ♦	27,5±1,2♦	37,2±1,6
Масса тела при рождении, гр. (M± So)	2640±94*	3350±82*	1920±33 *♦	3170±68 *♦	1116±157♦	3070±64
Рост при рождении, см. (M±So)	47,2±1,8*	51,8±2,2*	44,2±1,5 *♦	48,3±2,1 *♦	38,2±1,3♦	48,5±2,3

*– $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 групп;

♦ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2 и 3 группы.

Распределение по полу выявило статистически значимое преобладание мальчиков во 2 группе и группе сравнения. В 1 группе девочки встречались достоверно ($p < 0,05$) чаще и составили 63,4%. 3 группа характеризовалась отсутствием статистически значимых различий в количестве мальчиков и девочек.

Препараты сурфактанта получили все включенные в исследование дети, рожденные преждевременно, при наличии показаний к заместительной сурфактантной терапии.

В связи с тяжелым состоянием детей, обусловленным недоношенностью, перинатальным поражением нервной системы, внутриутробным инфекционным процессом, пациенты всех групп требовали респираторной терапии с первых суток жизни, при этом, имело место достоверное нарастание числа случаев начала ИВЛ в первые 2 часа жизни во 2й и 3й группах.

Таблица 2.3.

Демографическая характеристика детей в группах

Показатель	1 группа (n=44)				2 группа (n=185)				3 группа (n=47)		Группа сравнения (n=97)	
	1А (n=21)		1В (n=23)		2А (n=108)		2В (n=77)		Абс	%	Абс	%
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%				
Мальчи- ики	11	52,4 *	6	26,1 *	79	73,1 *♦	59	76,6 *♦	24	51,1 ♦	59	60,8
Девочки	10	47,6 *	17	73,9 *	29	26,9 *♦	18	23,4 *♦	23	48,9 ♦	38	39,2
Малый для геста- ционного возраста	7	28,6 *	4	17,4 *	48	44,4 *♦	17	22,1 *♦	19	40,4 ♦	7	7,2
Введение сурфак- танта	-	-	-	-	37	34,3 ♦	-	-	47	100♦	33	34,0
Начало ИВЛ в первые 2 часа жизни	9	42,9 *	5	21,7 *	76	70,4 *♦	11	14,3 *♦	45	95,7 ♦	63	64,9
Начало ИВЛ от 3 до 24 часов жизни	12	57,1 *	18	78,3 *	32	29,6 *♦	66	85,7 *♦	2	4,3♦	34	35,1

*– $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 групп;

♦ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2 и 3 группы.

2.2.2. Характеристика социально-демографического и генеалогического анамнеза

В процессе настоящего исследования дана детальная оценка анамнеза 369 матерей (4 двойни) и 325 отцов.

Возрастной состав матерей, включенных в исследование детей, с распределением по группам и указанием среднего возраста представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4.

Возраст матерей в группах

Возрастной период	Число больных. Абс(%)			
	1 группа (n=44)	2 группа (n=185)	3 группа (n=47)	Группа сравнения (n=97)
Менее 18 лет	11(25)*	52(28,1)*	16(34)*	13(13,4)
18-35 лет	23(52,3)*	55(29,7)*	8(17)*	74(77,3)
Более 35 лет	10(22,7)*	78(42,2)*	23(49)*	9(9,3)
Средний возраст (M±So)	24,2±1,3*	27,1±1,6*	29,5±0,9*	23,9±1,4

*- $p < 0,05$ при сравнении показателя 1, 2 и 3 групп.

Как видно из таблицы 2.4, имело место достоверное ($p < 0,05$) преобладание матерей старше 35 лет во 2й и 3й группе. В 1й группе и группе сравнения основной процент составили женщины в возрастном периоде от 18 до 35 лет ($p < 0,001$), который считается оптимальным для адекватного течения беременности и родов. Женщины младше 18 лет достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались во 2й и 3й группе. Кроме того, отмечено нарастание среднего возраста от 1й к 3й группе, с максимальным ($p < 0,05$) значением данного показателя в ней, составившего $29,5 \pm 1,7$ лет. Наименьший средний возраст, находящийся в пределах оптимального возрастного периода 18-35 лет, был отмечен в 1й группе и группе сравнения без достоверного различия между ними. Полученные результаты указывают на то, что юный возраст матери [5, 195], как фактор, способствующий рождению недоношенного ребенка в тяжелом состоянии, страдающего дыхательными расстройствами и функциональной несостоятельностью ряда систем органов, играет менее значимую роль в сравнении с возрастом старше 35 лет. Очевидно эта ситуация связана с нарастанием в данном возрасте хронической соматической и инфекционной патологии, играющей основополагающую роль как в нарушении адекватного внутриутробного развития и преждевременном рождении ребенка, так и в патологическом течении родов, приводящем к травматическим и гипоксическим поражениям.

Изучение социально-экономического уровня жизни, включающего анализ материальной обеспеченности и условий проживания, проводилось в процессе опроса родителей и их самооценки данного показателя: хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный.

В 1й группе материальное благосостояние и жилищные условия оценили как хорошие 43,2% женщин, во 2й и 3й группе отмечено достоверное ($p < 0,005$) снижение числа семей с хорошими материально-бытовыми условиями: 31,4% и 27,7% соответственно с статистически значимым ($p < 0,05$) нарастанием числа случаев неудовлетворительного социально-экономического уровня. Удовлетворительная материальная обеспеченность и условия проживания не имели статистически значимого различия в 1й группе и группе сравнения, с достоверным ($p < 0,05$) увеличением данного показателя во 2й и 3й группе без статистически значимого различия между ними (табл. 2.5).

Таблица 2.5.

Социально-экономический уровень жизни родителей в группах

Жилищные условия и материальное благосостояние	Число больных. Абс(%)			
	1 группа (n=44)	2 группа (n=185)	3 группа (n=47)	Группа сравнения (n=97)
Хорошие	19(43,2)*	58(31,4)*	13(27,7)*	50(51,5)*
Удовлетворительные	17(38,6)♦	87(47)*♦	22(46,8)*	37(38,1)*
Неудовлетворительные	8(18,2)*	40(21,6)*	12(25,5)*	9(9,3)*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2, 3 групп и группы сравнения;

♦ - $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2 и 3 групп.

Изучение анамнестических данных на предмет наличия никотиновой, алкогольной, наркотической зависимостей у матерей выявило достоверное ($p < 0,001$) преобладание количества случаев никотиновой зависимости у детей с микроаспирацией желудочного содержимого. Наркотическая зависимость встречалась крайне редко и составила 2 случая – 1 во 2й группе и 1 в 3й группе, что не имеет статистической значимости, но важно в социальном плане, а также в контексте изучения характера действия подобных негативных факторов на процессы внутриутробного развития и постнатальной адаптации. Группа сравнения характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) меньшим числом случаев

никотиновой и отсутствием алкогольной и наркотической зависимостей (табл. 2.6).

Таблица 2.6.

Характер зависимостей у матерей детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее

Вид зависимости	Число больных. Абс(%)	
	Дети с микроаспирацией желудочного содержимого (n=276)	Дети без микроаспирации желудочного содержимого (n=97)
Никотиновая	194(70,3)*	38(39,2)*
Алкогольная	33(12)	-
Наркотическая	2(0,7)	-

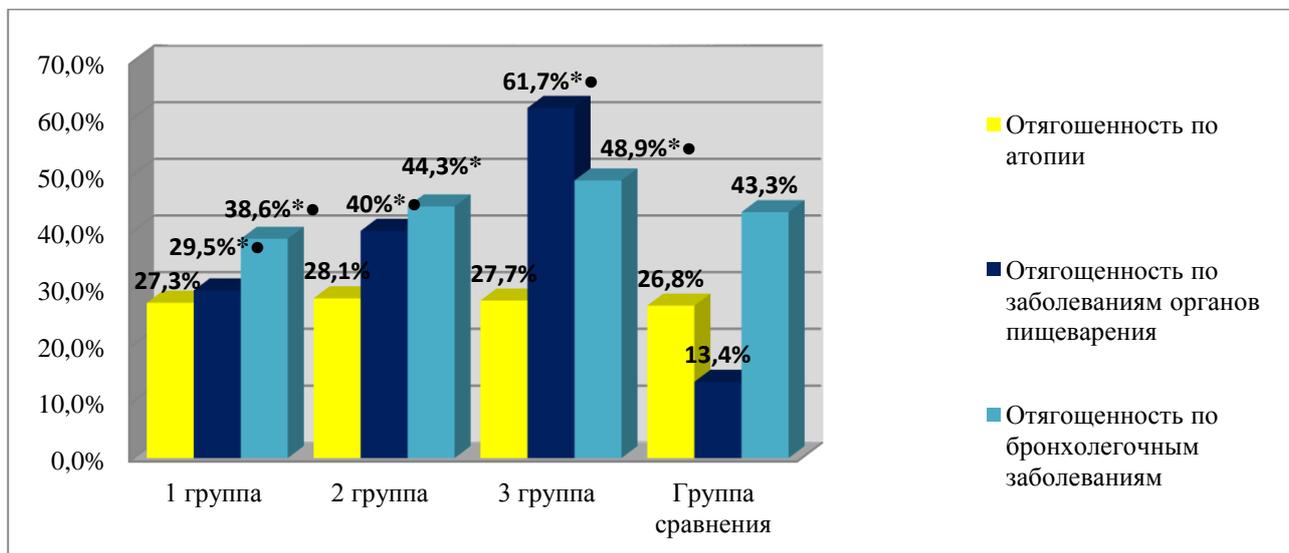
*- $p < 0,05$ при сравнении показателя у детей с микроаспирацией и без нее.

Учитывая важную роль генетической детерминации в развитии патологии различных систем органов, целесообразным явилось изучение наследственного анамнеза, в ходе которого было выявлено наличие генетической предрасположенности к бронхолегочной, желудочно-кишечной патологии как по линии матери, так и по линии отца у детей во всех группах. Хроническая бронхолегочная патология была представлена БА, хроническим бронхитом, желудочно-кишечная патология – гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), хроническим гастритом, гастродуоденитом, язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) нарастание семейной отягощенности по заболеваниям органов дыхания и пищеварения во 2й и 3й группах, а именно, во 2й группе случаи пульмонологической патологии в семьях составили 44,3%, а гастроинтестинальной патологии 40%, с нарастанием в 3й группе – 48,9% и 61,7% соответственно. Таким образом, нарастание числа случаев семейной гастроинтестинальной патологии от 1й группы к 3й группе, свидетельствует о наличии зависимости выраженности микроаспирации от генетической предрасположенности к заболеваниям желудочно-кишечного тракта,

реализующейся в структурных особенностях, характере центральных регулирующих влияний и местном ответе на них (рис.2.3).

Рисунок 2.3.

Наследственная отягощенность по бронхолегочной, желудочно-кишечной патологии и атопии в группах



*— $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2 и 3 групп;

●— $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2, 3 групп и группы сравнения.

В связи с высокой значимостью атопической направленности иммунных процессов в развитии хронической бронхолегочной патологии с преобладанием бронхообструктивного синдрома, часто входящего в состав клинических проявлений БЛД, проведен анализ наследственного аллергологического анамнеза, результаты которого представлены на рисунке 2.3. Максимальное количество случаев аллергической патологии, включающей атопический дерматит, поллиноз, атопическую БА, было отмечено во 2й группе – 28,1%, минимальное – в группе сравнения: 26,8%. Но, следует отметить, что достоверного отличия между основными группами и группой сравнения по данному показателю выявлено не было.

Анализ генеалогического анамнеза выявил достоверное преобладание наследственной отягощенности по мужской линии в отношении предрасположенности у детей к развитию заболеваний органов дыхания. Так,

хроническая бронхолегочная патология родителей и ближайших родственников встречалась в 1,7 раз чаще у мужчин и была представлена бронхитом, в том числе хроническим бронхитом, БА. Семейная отягощенность по заболеваниям гастроинтестинального тракта отмечалась, преимущественно, по женской линии, что согласуется с литературными данными [24, 73]. Хронические заболевания системы органов пищеварения включали гастроэзофагеальнорефлюксную болезнь, гастрит, язвенную болезнь желудка и 12-ти перстной кишки, панкреатит, холецистит, дискинезию желчевыводящих путей.

Более половины детей 1й и 2й группах, группе сравнения, а также значимое количество детей в 3й группе не имели наследственной отягощенности по пульмонологической и гастроинтестинальной патологии. Однако у данных пациентов имела место патологическая гастроэзофагеальная регургитация, микроаспирация (за исключением группы сравнения, где значимой гастроэзофагеальной регургитации выявлено не было) и в процессе наблюдения они сформировали БЛД различной степени тяжести. Таким образом, можно думать, что развитие моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта, несостоятельность антирефлюксных и антиаспирационных механизмов связаны с непосредственным негативным воздействием антенатальных и постнатальных экзогенных патологических факторов.

2.2.3. Акушерско-гинекологический, инфекционный и соматический анамнез матерей обследуемых детей

Согласно полученным данным, у всех, включенных в исследование матерей, имело место патологическое течение беременности с гестозом, хронической фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией и ЗВУР плода на фоне анемии, острой и хронической инфекционной вирусной и/или бактериальной патологии бронхолегочной, мочевыделительной,

репродуктивной систем, дисметаболических процессов, нарушающих адекватное развитие плода и приводящих к преждевременному рождению.

В таблице 2.7. представлены анамнестические данные акушерско-гинекологического статуса матерей в группах.

Таблица 2.7.

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза матерей

Фактор	Число больных. Абс(%)			
	1 группа (n=44)	2 группа (n=185)	3 группа (n=47)	Группа сравнения (n=97)
Рождение недоношенных детей в анамнезе	3(6,8)*	45(24,3)*♦	14(29,8)*♦	6(6,2)♦
Спонтанное прерывание беременности	-	24(13)*	8(17)*	-
Медицинские аборт	6(13,6)*	49(26,5)*♦	28(59,5)*♦	13(13,4)♦
Аntenатальная гибель плода	2(4,5)*	15(8,1)*♦	4(8,5)*♦	3(3,1)♦
Бесплодие	4(9,1)♦	17(9,2)*♦	4(8,5)*♦	6(6,2)♦
Экстракорпоральное оплодотворение	2(4,5)♦	2(1,1)♦	-	6(6,2)♦
Сальпингофорит	4(9,1)*	23(12,4)♦*	6(12,8)♦	8(8,2)♦
Бактериальный вагиноз	5(11,4)*	47(25,4)*♦	16(34)*♦	10(10,3)♦
Кандидозный кольпит	2(4,5)*	36(19,5)*♦	14(29,8)*♦	4(4,1)♦

*— $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2 и 3 групп;

♦— $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2, 3 групп и группы сравнения.

Согласно результатам проведенного исследования, наиболее выраженной отягощенностью акушерско-гинекологического и соматического анамнеза характеризовались матери во 2й и 3й группах. В данных двух группах достоверно ($p < 0,005$) чаще встречались рождение недоношенных детей в анамнезе, медицинские аборт в анамнезе. Antenатальная гибель плода достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась у матерей во 2й и 3й группах без статистически значимого различия между ними. Частота бесплодия в группе сравнения была достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в остальных группах, между которыми не было статистически значимых различий по данному показателю.

В основном проценте случаев беременность во всех группах наступала самостоятельно. К вспомогательным репродуктивным технологиям, а именно - экстракорпоральному оплодотворению, прибегли в 2,7% (10) случаев от общего числа матерей, включенных в исследование.

Оценка гинекологического анамнеза выявила высокую частоту инфекционной патологии репродуктивной системы включающей сальпингоофорит, бактериальный вагиноз, кольпит кандидозной этиологии у матерей, главным образом, во 2й и 3й группах, при этом максимальную отягощенность по воспалительным заболеваниям половой сферы имели матери в 3й группе ($p < 0,05$).

Инфекционная патология других систем органов, представленная острым гестационным или хроническим в стадии обострения пиелонефритом, хроническим тонзиллитом, достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась в 3й группе.

Таблица 2.8.

Характеристика инфекционного и соматического статуса матерей

Нозологическая форма	Число больных. Абс(%)			
	1 группа (n=44)	2 группа (n=185)	3 группа (n=47)	Группа сравнения (n=97)
Хронический тонзиллит	7(15,9)*	47(25,4)*♦	21(44,7)*♦	16(16,5)♦
Острый бронхит	3(6,8)*	35(18,9)*♦	8(17)*♦	3(3,1)*♦
Цистит	-	5(2,7)*	2(4,3)*	-
Пиелонефрит	8(18,2)*♦	65(35,1)*♦	24(51,1)*♦	13(13,4)*♦
Урогенитальный хламидиоз	4(9)*♦	31(16,8)*♦	12(25,5)*♦	6(6,2)*♦
Урогенитальный микоплазмоз	3(6,8)*	20(10,8)*♦	6(12,7)*♦	3(3,1)♦
Уреаплазмоз	2(4,5)*	12(6,5)*	3(6,4)	-
Инфекция, вызванная цитомегаловирусом	2(4,5)*	31(16,8)*♦	8(17)♦	3(3,1)♦
Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса - I типа	7(15,9)*	45(24,3)*♦	21(44,7)*♦	14(14,4)♦
Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса - II типа	-	12(6,5)*	4(8,5)*	-

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2 и 3 групп;

♦- $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2, 3 групп и группы сравнения.

Как показал анализ результатов серологических методов исследования, проводимых у матерей в период беременности, представленный в таблице 2.8., во всех группах преобладали диагностически значимые титры Ig класса А и М к хламидиям, вирусу простого герпеса I типа, при этом данными инфекциями достоверно ($p < 0,05$) чаще страдали матери в 3й группе: 25,5%, 27,6% и 44,7% соответственно.

В связи с высокой степенью отягощенности акушерско-гинекологического анамнеза и широким спектром инфекционно-воспалительной патологии репродуктивной, бронхолегочной, мочевыделительной систем, беременность у 99,2% включенных в исследование матерей характеризовалась наличием осложнений. Угроза прерывания в ранние сроки, имела место у 68,2% женщин в 1й группе, 71,4% - во 2й группе и 95,7% - в 3й группе. В группе сравнения патологическое течение беременности на ранних этапах выявлено в достоверно ($p < 0,005$) меньшем проценте случаев – у 53,6% матерей. Обращает на себя внимание, что для данной группы были характерны наиболее низкие показатели по всем патологическим факторам, действующим на плод со стороны матери ($p < 0,05$).

Гестоз отмечен практически у всех женщин, включенных в исследование (99,0%). Преэклампсия достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась в 3й группе – в 14,9% случаев. Согласно данным нашего исследования, анемия, в период беременности была широко распространенной патологией и присутствовала у 41,6% женщин во 2й группе и 59,6% женщин в 3й группе. В 1й группе и группе сравнения данный показатель был достоверно ниже ($p < 0,05$) и составил 34,1% и 29,9% случаев соответственно (табл.2.9.).

Таблица 2.9.

Особенности течения беременности и родов у матерей в группах

Характер патологии	Число больных. Абс(%)			
	1 группа (n=44)	2 группа (n=185)	3 группа (n=47)	Группа сравнения (n=97)
Гестоз	43(97,7)*♦	185(100)*♦	47(100)♦	91(93,8)♦
Преэклампсия	5(11,4)	23(12,4)*♦	7(14,9)*♦	10(10,3)♦
Анемия	15(34,1)*♦	77(41,6)*♦	28(59,6)*♦	29(29,9)♦
Угроза прерывания в ранние сроки	29(65,9)*♦	130(70,3)*♦	44(93,6)*♦	47(48,5)♦
Кесарево сечение	21(47,7)*	91(49,2)*♦	15(31,9)*♦	47(48,5)♦
Самостоятельные роды	23(52,3)*	94(50,8)*♦	32(68,1)*♦	50(51,5)♦
Длительный безводный промежуток	15(34,1)*♦	75(40,5)*♦	23(48,9)*♦	28(28,9)♦
Слабость родовой деятельности	4(9,1)*♦	14(7,6)*	-	6(6,2)♦
Быстрые роды	14(31,8)*♦	65(35,1)*♦	29(61,7)*♦	28(28,9)♦
Отслойка плаценты	8(18,2)*♦	39(21,1)*♦	9(19,2)♦	12(12,4)♦

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2 и 3 групп;

♦- $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2, 3 групп и группы сравнения.

Как показали результаты анализа данных о течении перинатального периода, кесарево сечение в исследуемых группах проводилось достаточно часто: 47,7% в 1й группе, 49,2% - во 2й группе, 31,9% - в 3й группе, 48,5% в группе сравнения, в целом - 46,6% от общего количества матерей (в 18,2% из них показанием к кесареву сечению была преждевременная отслойка плаценты). Высокая частота оперативного родоразрешения была связана с крайне неблагоприятным антенатальным фоном, отягощенным множеством патологических факторов, дестабилизирующих трофические, метаболические процессы плода, создающих угрозу для жизни матери, что делало невозможным дальнейшее внутриутробное развитие, исключало возможность благополучного течения родов естественным путем и требовало родоразрешения посредством операции кесарева сечения.

Самостоятельные роды протекали с осложнениями у 95,1% женщин, включенных в исследование. Патология интранатального периода была представлена, главным образом, длительным безводным промежутком – 37,8% и быстрыми родами – 34,1% от общего числа женщин, включенных в исследование. Слабость родовой деятельности встречалась в меньшем проценте случаев и имела место исключительно при срочных родах.

Таким образом, изучение антенатального и перинатального анамнеза выявило наличие широкого спектра патологических факторов, агрессивно действующих на плод, оказывая как непосредственное повреждающее действие на ткани, так и нарушая функциональную активность систем органов за счет дисбаланса в механизмах центральной нейроэндокринной и периферической вегетативной регуляции их функции в постнатальном периоде. Рассматривая организм как единую систему и, учитывая склонность к генерализации патологических процессов в организме плода и новорожденного ребенка, следует отметить, что действие вышеперечисленных агрессивных факторов приводит к формированию полиорганной патологии, взаимодействующей друг с другом по типу взаимного отягощения. Пренатальный и интранатальный период у всех детей, включенных в исследование, характеризовался наличием большого количества негативных воздействий, способствующих развитию бронхолегочной и гастроинтестинальной патологии. Так, антенатальное инфицирование плода с развитием внутриутробной пневмонии, нарушение трофической функции плаценты на фоне инфекционной, соматической патологии и никотиновой зависимости матери, преждевременное рождение, сопровождающееся морфофункциональной незрелостью всех систем органов – могут приводить к развитию синдрома дыхательных расстройств раннего неонатального периода с необходимостью проведения респираторной терапии, нарушению функциональной активности желудочно-кишечного тракта, в частности нижнего пищеводного сфинктера с развитием патологической гастроэзофагеальной регургитации, а также к функциональному или

органическому поражению рефлекторной дуги, ответственной за защитные реакции верхних или нижних дыхательных путей, препятствующих аспирации.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Эпидемиологический метод

С целью определения частоты микроаспирации и нозологического статуса у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ были проанализированы данные 392 историй болезни новорожденных детей, госпитализированных в ОРИТ БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав.отд. – Ю.В. Крюков) в период с сентября 2008г. по июль 2010г. с последующим переводом в отделение патологии недоношенных №4 (зав.отд. – к.м.н. И.В. Боронина) и отделение патологии новорожденных №3 (зав. отд. – к.м.н. С.А. Гусарова). Согласно критериям исключения, 19 детей были исключены из исследования на первом этапе и их данные в ходе анализа полученных результатов не учитывались.

Для определения частоты обострений БЛД в первые три года жизни, а также частоты таких нозологических форм как простой бронхит, повторные эпизоды обструктивного бронхита, БА, проводился анализ 144 историй болезни детей с микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде и 47 историй болезни детей без микроаспирации в неонатальном периоде, госпитализированных в отделение грудного возраста (зав. отд. – к.м.н. Л.Н. Луканкина) и отделение дневного стационара (зав. отд. – А.М. Якунинская) БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» в период с августа 2010г. по сентябрь 2012г. Помимо этого проводился анализ данных амбулаторного приема педиатра, пульмонолога, невролога, гастроэнтеролога отделения консультативной поликлиники БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав. отделением – Е.В. Михалева) в целях определения не только частоты обострения БЛД, характера исходов БЛД, но и частоты следующей коморбидной патологии:

анемии, задержки психо-моторного развития, ДЦП, функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, к концу третьего года жизни.

2.3.2. Клинико-anamnestический метод

У всех, включенных в исследование детей, изучался соматический, инфекционный, социально-экономический статус матерей, наследственный анамнез на предмет отягощенности по патологии желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной патологии, в том числе атопического генеза, особенности антенатального и перинатального периода с состоянием на момент рождения, показателей массы и роста. С целью получения анамнестических данных проводился опрос матерей и ближайших родственников, при сборе данных наследственного анамнеза выяснялся характер патологии у родственников и степень их родства. Данные об особенностях течения антенатального и интранатального периода были получены на основании анализа выписок из родильных домов.

Особенности течения раннего постнатального периода, до включения в исследование, выявлялись в результате анализа выписок из родильных домов.

В случае госпитализации в другое лечебное учреждение на катамнестическом этапе наблюдения, учитывались данные выписок, в том числе результаты проведенных обследований, рентгенограммы органов грудной клетки. Анализировались результаты проведенных амбулаторно обследований и данные амбулаторных карт (форма 112).

При оценке физического развития новорожденных проводился анализ соответствия антропометрических данных гестационному возрасту с использованием оценочных таблиц сигмального и перцентильного типа Г.М. Дементьевой и Н.П. Шабалова, а также определение степени зрелости новорожденного по физическим и неврологическим критериям шкалы Баллард. Диагноз задержки внутриутробного развития (ЗВУР) устанавливался, если масса тела при рождении была меньше двух и более стандартных отклонений

от средних значений для данного гестационного возраста или была менее 10 центиля [57, 217].

В структуру ежедневного клинического наблюдения входила оценка общего состояния, функциональной активности всех систем органов, определение динамики неврологического статуса, показателей массы: взвешивание проводилось 2 раза в день – в период с 6.00 до 7.00 и с 18.00 до 19.00 (при наличии отечного синдрома – 3 раза в день). Измерение роста, окружности головы, груди проводилось 1 раз в неделю. В случае необходимости, перед кормлением, методом активной аспирации, определялось остаточное содержимое желудка с целью последующей коррекции объема разового кормления. Ежедневно, при получении ребенком парентерального питания, по показаниям, проводился расчет питания с учетом, в соответствие с индивидуальной потребности в суточном объеме жидкости, в белках, жирах, углеводах, калорийности. При отмене парентерального питания, расчет питания осуществлялся по мере расширения суточного объема питания. Оценивалась кратность и характер стула, объем выделенной жидкости. Круглосуточно в ОРИТ и на втором этапе выхаживания, при наличии показаний, проводился мониторинг сердечного и дыхательного ритмов, Sat O₂.

2.3.3. Лабораторные и инструментальные исследования

Общеклинические лабораторные исследования проводились в клинической лаборатории БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав.отд. – Л.Н. Шлапакова).

Общеклинические лабораторные исследования включали общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий клинический анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко. В биохимическом анализе крови определяли содержание общего белка, С-реактивного белка (СРБ), щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, мочевины, креатинина, общего, конъюгированного

и неконъюгированного билирубина, К, Na (Ca, P–по показаниям). Проводилось определение группы крови и Rh-фактора методом парных сывороток.

Определение газов крови и КОС проводилось на аппарате Compact 1 BloodGasAnalyzer (Roche Diagnostics, Швейцария). Анализировались PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2 , pH, BE в артеризированной капиллярной крови. Помимо лабораторного метода определения PaO_2 , проводился динамический транскутанный контроль $SatO_2$ методом пульсоксиметрии.

Степень тяжести ДН определялась согласно критериям тяжести стандартной классификации [1] (табл. 2.10.).

Таблица 2.10.

Критерии степени тяжести дыхательной недостаточности [1]

Степень	PaO_2 мм.рт.ст.	SaO_2 %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60 – 79	90 – 94
II	40 – 59	75 – 89
III	< 40	< 75

Метод определения пепсина в ТБА (патент №2480753).

Сбор ТБА осуществляли через интубационную трубку, в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 часа после кормления в одно и то же время суток (с 11.00 до 11.30.) на 1, 3, 10, 14, 21 дни от момента поступления в ОРИТ. В эндотрахеальную трубку вводили теплый ($33-35^{\circ}C$) физиологический раствор из расчета 0,5 мл\кг веса ребенка. Затем аспирировали трахеобронхиальное содержимое с помощью гибкого аспирационного катетера соответствующего номера в пластиковый стерильный контейнер.

Средний возраст детей, соответствовавший вышеуказанным дням сбора ТБА, приведен в таблице 2.11.

Таблица 2.11.

Средний возраст детей, соответствующий дням сбора ТБА

Дни сбора ТБА	Дни жизни
1й день	2-4
3й день	4-6
10й день	11-13
14й день	15-17
21й день	22-24

Выделение пепсина из ТБА проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». Исследование выполнил доцент кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», к.м.н. Д.В. Василенко.

Пепсин выделяли методом гель-фильтрации на сефадексах. Для выделения пепсина использовали сефадекс G-50 superfine производства фирмы Pharmacia, Швеция. Колонку объемом 20 мл заполняли сефадексом и уравнивали 0.9% раствором хлорида натрия. Калибровку хроматографической колонки проводили витамином В12 (молекулярная масса 1260 Дальтон), инсулином (молекулярная масса 5700 Дальтон) и тиреотропным гормоном (молекулярная масса 28000 Дальтон). По результатам строили калибровочный график зависимости объема выхода вещества из колонки к общему объему колонки (V_e/V_o). Согласно полученным данным рассчитывали молекулярную массу вышедшего с колонки вещества.

Исследование проводилось с помощью спектрофотометра СФ-46 (ЛОМО, Санкт-Петербург). Экстинкцию, прямо пропорциональную активности пепсина, определяли при длине волны 280 нм. Аспират в количестве 1 мл вносили в колонку и проводили элюцию 0,9% раствором хлорида натрия. Собирали фракции по 1 мл. В полученных фракциях исследовали активность пепсина по Ансону и Мирскому в модификации М.П. Черникова. В настоящем исследовании изучали фракции с объемом выхода от 0.2 до 1.5 V_e/V_o . Активность пепсина была обнаружена во фракциях с объемом выхода от 0.5 до

0.7 V_e/V_o , что соответствовала молекулярной массе пепсина варьирующей в пределах 34000-35000 Дальтон.

Серологические исследования выполнены в клинической лаборатории БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав.отд. – Л.Н. Шлапакова).

Определяли специфические антитела классов М, Gк М. pneumoniae, М. hominis, Cl. pneumoniae, Cl. trachomatis, U. urealyticum, вирусу простого герпеса (ВПГ) I, II типа, цитомегаловирусу (ЦМВ), методом гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В ряде случаев к М. pneumoniae и к Cl. pneumoniae, Cl. trachomatis определялись антитела IgA.

При проведении серологических исследований использовались тест-системы «УреагениФлюоскрин» («Ниармедик», г. Москва, Россия), «МикогомоСкрин» («Ниармедик», Россия), «SeroMP» («SavyonDiagnostics», Израиль), «DSL» («DSL», США), «Пневмоцисто тест» (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия). Сероконверсия определялась при выявлении специфических IgM в диагностическом титре или IgG в титре в 4 раза превосходящем нормативные значения. Обнаружение иммуноглобулинов класса G в меньшем титре расценивалось как свидетельство перенесенной инфекции («анамнестические антитела») [95]. На этапе катарального наблюдения серологическое обследование проводилось не ранее 14 дней от начала ОРЗ. Диагностически значимые титры антител к указанным микроорганизмам и используемые тест-системы представлены в таблице 2.12.

Таблица 2.12.

Диагностически значимые титры антител

№	Микроорганизм	Класс антител			Диагностикум
		М	G	A	
1	Cl. pneumoniae	$\geq 1 : 50$	$\geq 1 : 50$	$\geq 1 : 50$	Savyon
2	Cl. trachomatis	$\geq 1 : 50$	$\geq 1 : 50$	$\geq 1 : 50$	Savyon
3	M. pneumoniae	> 20	> 20	> 20	Savyon
4	M. hominis	$> 1 : 800$	$> 1 : 200$	-	Микрогомоскрин
5	U. urealyticum	общие 1:32			УреагениФлюоскрин
6	ВПГ I, II	$> 1,1$	$> 1,1$	-	DSL
7	ЦМВ	> 10	> 10	-	DSL

Микробиологические методы диагностики выполнены в клинической лаборатории БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав.отд. – Л.Н. Шлапакова).

Посев трахеобронхиального аспирата, проводили на следующие питательные среды: кровяной агар, желточно-солевой агар, энтерококк агар, агар Эндо, агар для *Pseudomonas*, агар Сабуро и жидкая питательная среда СКС (тиогликолевая среда). Время инкубации при 37°C – 48 часов. Высев из среды СКС на плотные среды осуществлялся через 24-48 часов при наличии признаков роста.

Мазок из зева высевали на те же среды, что и трахеобронхиальный аспират (кроме СКС) с инкубацией при 37°C – 48 часов.

Посев крови на стерильность проводили на двойной агар и СКС. Инкубация при 37°C – 10 суток. Высев на кровяной агар – на 3 и 8 сутки. При исследовании крови на грибы высев осуществлялся на бульон Сабуро с аналогичными сроками инкубации и посева на агар Сабуро.

Антибиотикограмма составлялась с помощью диско-диффузионного метода, чувствительность выделенной грибковой микрофлоры к антимикотическим препаратам определялась «Фунгитестом».

Аллергодиагностика на этапе катamnестического наблюдения (при постановке диагноза БА) проводилась посредством определения общего IgE (МЕ/мл) *in vitro* на базе автоматического анализатора IMMULITE 2000 Total IgE (PIL2KIE – 18, 2006 – 12 – 29, Siemens Medical Solutions Diagnostics). Референтные интервалы в зависимости от возраста были следующими (табл.2.13.).

Таблица 2.13.

Референтные интервалы уровня общего IgE в зависимости от возраста

Возраст (годы)	Средние значения (МЕ/мл)	95 перцентиль (МЕ/мл)
0-1	6,6	29
1-2	10,1	49
2-3	12,9	45

С целью выявления причинно значимых аллергенов определялись индивидуальные аллерген-специфические IgE (кЕ/л) на базе автоматического анализатора IMMULITE 2000 3g Allergy Specific IgE Universal Kit (PIL2KUN – 17, 2006 – 12 – 29, Siemens Medical Solutions Diagnostics). Зафиксированные уровни аллерген-специфических IgE интерпретировались согласно стандартной классификационной системе (табл.2.14.).

Таблица 2.14.

Классы аллерген-специфических IgE

Класс	IgE (кМЕ/мл)	Уровень
0	<0,10	Гиперчувствительность отсутствует, или НД
	0,10-0,34	Очень низкий
I	0,35-0,69	Низкий
II	0,70-3,49	Умеренный
III	3,50-17,49	Высокий
IV	17,5-52,49	Очень высокий
V	52,5-99,99	
VI	≥100	

НД – не диагностируется на базе IMMULITE 2000 3g Allergy

При исследовании иммунологического статуса в качестве метода детекции использовалась ферментативно усиленная хемилюминесценция.

Рентгенологические исследования органов грудной клетки, шейного отдела позвоночника (ШОП) в прямой и боковой проекциях (по показаниям), а также брюшной полости в целях исключения некротизирующего энтероколита при выраженном парезе кишечника осуществлялось с помощью аппарата: комплекс «Спектр Ап», по стандартной методике в рентгенологическом отделении БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав.отд. – О.Д. Демченко). Доза при рентгенографии органов грудной и брюшной полости – 0,1 мкЗиверт.

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки проводилась динамически с кратностью, соответствующей тяжести бронхолегочной

патологии как на первых двух этапах выхаживания в стационаре, так и в амбулаторный период у детей с БЛД на реже одного раза в год, и в период обострения.

При постановке диагноза БЛД в соответствие с Новой рабочей Классификацией бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [91] оценивалась динамика таких рентгенологических критериев как интерстициальный отек, гиперинфляция, повышение воздушности ткани легкого, фиброз, ателектазы.

Помимо указанных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки анализировалось наличие пневмонической инфильтрации и кардиомегалии.

Наличие кардиомегалии определяли согласно значению кардиоторакального индекса (КТИ) - соотношения поперечных размеров грудной клетки и сердца – норма менее 0,55. Кардиомегалия диагностировалась при КТИ более 0,55.

Тимомегалия верифицировалась при отношении ширины кардиотимической тени у места бифуркации трахеи к поперечному диаметру грудной клетки на уровне купола диафрагмы (кардио-тимико-торакальный индекс) более 0,33 [181].

Нейросонографическое исследование проводилось аппаратом Voluson 730 (General Electrics, США) с использованием датчиков с частотой 3,5-5,5 МГц в отделении ультразвуковой диагностики БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав. отд. - Антипова Е.В.). В качестве ультразвукового окна у доношенных детей использовался передний родничок, у детей, рожденных преждевременно, помимо переднего родничка ультразвуковыми окнами являлись передние и задние боковые роднички, дающие возможность детально оценить состояние средних отделов мозга, водопровода и мозжечка. Чрезродничковая нейросонография проводилась в переднем коронарном сечении, среднем коронарном сечении, заднем коронарном сечении через мозжечок и через сплетение, медиальном сагиттальном сечении, парамедиальном сагиттальном сечении [26, 161].

При проведении нейросонографии визуализировались субэпидимальные кровоизлияния (СЭК), ВЖК с прорывом в полость желудочка без его расширения и с расширением, ВЖК с прорывом в перивентрикулярную паренхиму.

Допплер-эхо-кардиография проводилась аппаратом KretsVoluson 730 Expert (General Electrics, США), датчиками с частотой 4,7-6,8 МГц. Расположение датчика - в парастеральной, верхушечной, подреберной подмечевидной, супрастеральной югулярной, высокой левой парастеральной позициях.

О низком легочном сосудистом сопротивлении с высоким объемом шунтирования свидетельствовал голодиастолический возврат крови в легочную артерию с высокой скоростью потока.

Систолическое давление в легочной артерии (РАPs) определяли с помощью постоянноволнового и импульсного Допплера, с помощью модифицированного уравнения Bernoulli (по градиенту трикуспидальной регургитации): $РАPs = 4 \times V_{max}^2 + RAP$, где V_{max} – скорость потока трикуспидальной регургитации, RAP – давление в правом предсердии. Легочную гипертензию диагностировали при систолическом давлении в легочной артерии >30 мм рт. ст. [14, 111].

Исследование выполнено кардиологом БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», д.м.н. Е.А. Беловой.

Диагностика патологической гастроэзофагеальной регургитации.

Верификация патологической гастроэзофагеальной регургитации у детей первых месяцев жизни осуществлялась клинически, на основании критериев Римского III Консенсуса, 2006, при наличии более двух эпизодов регургитации в сутки, которые возникали через час и позднее после кормления и носили обильный характер.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось аппаратом Voluson 730 (General Electrics, США) с использованием датчиков с

частотой 3,5-5,5 МГц в отделении ультразвуковой диагностики БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав. отд. - Антипова Е.В.). Ультразвуковое исследование желудка проводилось до кормления, во время кормления и через два часа после кормления.

Бронхофонография. На амбулаторном этапе в целях определения характера исходов БЛД и постановки диагноза БА в возрасте трех лет жизни, с верификацией бронхообструктивного синдрома и бронхиальной гиперреактивности, проводилась бронхофонография с применением прибора бронхофонографического, диагностического, автоматизированного «ПАТТЕРН-01» (Москва, 2012г.), который обеспечивает регистрацию звуковых колебаний в частотном диапазоне 200-12600 Гц временного развития дыхательного цикла при различных нозологических формах. Метод бронхофонографии, позволяющий оценить дыхательный паттерн, основан на анализе амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных шумов. Оценивался акустический компонент работы дыхания (в основе которого лежит усиление турбулентности потоков воздуха по бронхолегочной системе), характеризующий работу легких при совершении акта дыхания [73].

Нормативными значениями показателей акустических компонентов работы дыхания явились данные, полученные Л.С. Старостиной (2009) [194] при обследовании 106 практически здоровых детей в возрасте $2,91 \pm 1,01$ года (таблица 2.15.).

Таблица 2.15.

Нормативные значения акустических компонентов работы дыхания у детей 1-5 лет жизни, ($M \pm S_0$, мкДж) [194]

	Низкочастотный диапазон 0,2-1,2 кГц	Среднечастотный диапазон >1,2-5,0 кГц	Высокочастотный диапазон >5,0-12,6 кГц
Акустический компонент работы дыхания	4,37±1,97	0,67±0,34	0,03±0,01

Регистрировались показатели акустической работы дыхания в низкочастотном, среднечастотном и высокочастотном диапазонах. Критерием нарушения проходимости на уровне верхних дыхательных путей являлось увеличение акустической работы дыхания в низкочастотном диапазоне. Нарушение проходимости в нижних дыхательных путях регистрировалось при увеличении акустической работы дыхания в среднечастотном и высокочастотном диапазонах [73, 200].

Исследование проводилось на базе Воронежской детской клинической больницы Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (главный врач – Е.В. Токмачев).

2.3.4. Критерии постановки диагнозов

Диагноз РДСН устанавливался при наличии клинических и рентгенологических критериев [48, 49].

Клинические:

- одышка (более 60 в минуту) в первые минуты и часы жизни;
- наличие экспираторных шумов;
- втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе (межреберий, мечевидного отростка грудины, надключичных ямок) с раздуванием крыльев носа и щек.

Рентгенологические:

- диффузное снижение прозрачности легочных полей;
- ретикулярно-нодозный рисунок или мелкоточечные тени с нежной сетчатостью легочного рисунка на матовом фоне;
- тонкие корни легких;
- воздушная бронхограмма;
- нормальный или увеличенный КТИ.

Оценка тяжести дыхательных расстройств у новорожденных проводилась по шкале Даунса (табл.2.16.) [217].

Оценка тяжести дыхательных расстройств по шкале Даунса

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Частота дыхания в 1 мин	Менее 60	60-80	Более 80
Цианоз	Отсутствует	При дыхании комнатным воздухом	При дыхании 40% кислородом
Раздувание крыльев носа	Отсутствует	Еле заметное	Умеренные или выраженные
Затрудненный выдох	Отсутствует	Слышен при аускультации	Слышен без стетоскопа
Аускультация	Дыхание хорошо прослушивается	Дыхание ослабленное	Дыхание едва слышно

Диагноз внутриутробной пневмонии устанавливался при наличии одного основного или трех и более вспомогательных критериев в первые 72 часа жизни [91].

Основные критерии:

- очаговые и/или инфильтративные тени на рентгенограмме;
- высев из родовых путей матери и дыхательных путей или крови ребенка идентичной флоры.

Вспомогательные критерии:

- лейкоцитоз выше $21 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные более 11% (в первые сутки жизни);
- отрицательная динамика в общем анализе крови на вторые сутки жизни;
- положительный прокальцитонинный тест в первые 48 часов жизни и/или повышение уровня С-реактивного белка в первые 72 часа жизни;
- наличие гнойной мокроты при первой интубации ребенка в 1-3 сутки жизни (должно быть подтверждено результатом микроскопии мазка);
- усиление бронхо-сосудистого рисунка и/или локальное понижение прозрачности на рентгенограмме;

- жидкость в плевральных полостях по данным УЗИ или рентгенографического исследования, с первых суток жизни (при отсутствии гемолитической болезни новорожденного (ГБН));

- увеличение печени в первые сутки жизни больше 2,5 см по правой среднеключичной линии (более 2 см у детей с массой тела менее 1500 г) или пальпируемая селезенка (при отсутствии ГБН);

- тромбоцитопения менее 170×10^9 /л;

- наличие других гнойно-воспалительных заболеваний в первые трое суток жизни;

- содержание Ig M в пуповинной крови более 21 мг%;

- воспалительные изменения в плаценте, обнаруживаемые при гистологическом исследовании.

Диагноз аспирационной пневмонии устанавливался [91]

- при наличии очаговых или инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни;

- при подтверждении аспирации путем ларингоскопии с забором ТБА;

- при наличии мекония в амниотической жидкости;

- при РДС в первые часы жизни;

- при необходимости в респираторной поддержке (кислород, СРАР, ИВЛ);

- когда исключены другие причины РДС.

Диагноз нозокомиальной пневмонии устанавливался при появлении очаговых и/или инфильтративных теней на рентгенограмме легких после 72 часов жизни [91].

Диагностика БЛД.

Диагноз БЛД, форма и тяжесть течения БЛД, а также диагноз исходов БЛД устанавливались в соответствие с Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, 2009 [91].

Диагностические критерии БЛД включали:

клинические признаки: ИВЛ на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nCPAP); терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательная недостаточность, бронхиальная обструкция в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, nCPAP);

рентгенологические признаки: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

Выделялись следующие формы БЛД [23]:

- диагноз **классической формы БЛД недоношенных** устанавливался преждевременно рожденным детям с РДСН, получавшим респираторную терапию с «жесткими» режимами ИВЛ ($FiO_2 > 40\%$, PIP). Рентгенологически у данной группы пациентов выявлялись буллы, гиперинфляция, пневмофиброз;

- диагноз **новой формы БЛД недоношенных** устанавливался детям с гестационным возрастом < 32 недель, получавшим сурфактантную заместительную терапию и находившимся на ИВЛ со щадящими параметрами вентиляции. На рентгенограмме грудной клетки присутствовало гомогенное затемнение грудной клетки без гиперинфляции или с минимальной степенью её выраженности.

- диагноз **БЛД доношенных** устанавливался доношенным детям.

Тяжесть течения БЛД определялась согласно анамнестическим критериям [23] представленным в таблице 2.17.

Таблица 2.17.

Анамнестические критерии тяжести БЛД [23]

Степень тяжести	Анамнестические критерии*
Легкая	дыхание комнатным воздухом
Среднетяжелая	потребность в кислороде менее 30%

Продолжение таблицы 2.17.

Тяжелая	потребность в кислороде более 30% и/или ИВЛ с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nCPAP);
* уточняется состояние кислородозависимости в 36 недель постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 недели гестации) или в 56 дней гестации (у детей, рожденных после 32 недель гестации) или при выписке	

При оценке тяжести течения БЛД применялись следующие рентгенологические критерии (табл. 2.18.).

Таблица 2.18.

Рентгенологические критерии тяжести БЛД [Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, 2009]

Степень	Критерии тяжести
Легкая	вздутие грудной клетки отсутствует или выражено минимально (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер не более 15,5)
Среднетяжелая	вздутие грудной клетки имеется (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер от 15,5 до 17), локально - фокусы повышения прозрачности, отдельные участки пневмосклероза
Тяжелая	вздутие грудной клетки выражено (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер 17 и более), буллы, множественные участки пневмосклероза

На этапе катамнестического наблюдения степень тяжести БЛД пересматривалась ежегодно и оценивалась на основании клинических критериев (табл. 2.19.) [23].

Таблица 2.19.

Клинические критерии тяжести БЛД[23]

Степень тяжести	Клинические критерии
Легкая	симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, могут появляться при присоединении острого респираторного заболевания (ОРЗ)
Среднетяжелая	симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены, усиливаются при присоединении ОРЗ, одышка при физической нагрузке
Тяжелая	симптомы бронхиальной обструкции выражены вне обострения, одышка в покое

Диагноз обострения БЛД на этапе катамнестического наблюдения устанавливался при ухудшении состояния больного, что проявлялось усилением симптомов бронхиальной обструкции, развитием острой дыхательной недостаточности, у тяжелых больных – на фоне хронической, как правило, при присоединении ОРЗ. Отмечалось снижение SatO₂, ухудшение рентгенологических данных (при сопоставлении с предшествующими рентгенограммами). Показаниями к рентгенологическому исследованию органов грудной клетки являлись: подозрение на пневмонию, подозрение на наличие осложнений (ателектаз, пневмоторакс, острый РДС), неэффективность терапии при обострении БЛД [23].

Показаниями к госпитализации детей с обострением БЛД являлись:

- ДН (SatO₂<95%, частота дыхания выше 60 в минуту);
- симптомы выраженной интоксикации, дегидротации, вялость;
- возраст – первые 6 месяцев жизни;
- среднетяжелая и тяжелая БЛД (когда симптомы обострения заболевания накладываются на проявления хронической дыхательной недостаточности);
- кислородозависимость;
- подозрение на пневмонию;
- неэффективность терапии в домашних условиях или невозможность ее проведения;
- осложненное течение БЛД (высокая легочная гипертензия, легочное сердце, тяжелая гипотрофия);
- тяжелые сопутствующие заболевания.

Постановка диагнозов обструктивного бронхита, хронического бронхита на этапе катамнестического наблюдения проводилась на основании критериев, представленных в новой отечественной рабочей Классификации бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [91].

Критерии диагнозов перинатальных поражений центральной нервной системы в неонатальном периоде и их исходов к концу корригированного 1

года жизни, а также критерии диагноза ретинопатии недоношенных соответствовали классификации, утвержденной Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины [35].

Диагноз БА устанавливался на основании Международных рекомендаций по БА у детей рабочей группы PRACTALL (Practical Allergology) Pediatric Asthma Group [397]:

Согласно этим рекомендациям, диагноз БА устанавливается при сочетании бронхообструктивного синдрома с:

- клиническими проявлениями атопии (экзема, пищевая аллергия, атопический ринит, конъюнктивит);
- эозинофилией и/или повышенным уровнем общего IgE в крови;
- специфической IgE-опосредованной сенсibilизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте;
- сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, при сенсibilизации и высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов;
- наличием БА у родителей.

Диагностика бронхообструктивного синдрома и подтверждение обратимости выявленной бронхиальной обструкции осуществлялись с помощью бронхофонографии и бронхолитических проб с комбинированным бронхоспазмолитическим препаратом Беродуал (ипратропия бромид + фенотерола гидробромид) в виде раствора для ингаляций. Регистрировали показатели акустической работы дыхания у пациентов. Далее проводили ингаляции Беродуала с помощью небулайзерного ингалятора с использованием маски. Через 40 минут проводили повторную бронхофонографию.

Диагноз острого обструктивного бронхита устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев:

Клинические: экспираторная одышка, шумное свистящее дыхание на фоне ОРИ, рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы в легких.

Рентгенологические: усиление легочного рисунка, повышение прозрачности легочной ткани при отсутствии инфильтративных и очаговых теней в легких.

Диагноз хронического бронхита на этапе катamnестического наблюдения в возрасте трех лет жизни устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев:

Клинические: продуктивный кашель, разнокалиберные влажные хрипы в легких при наличии не менее 2-3 обострений заболевания в год на протяжении двух и более лет подряд.

Рентгенологические: усиление и деформация бронхолегочного рисунка без локального пневмосклероза.

Диагноз НЭК и стадии его течения устанавливались согласно клиническим и рентгенологическим критериям, приведенным в классификации НЭК по Walsh и Kliegman (табл. 2.20) [86].

Таблица 2.20.

Классификация НЭК по Walsh и Kliegman [86]

Стадии течения НЭК	Симптомы		
	Соматические	Со стороны желудочно-кишечного тракта	Рентгенологические
1. Подозреваемый НЭК: Ia	Неустойчивая t° тела, апноэ, брадикардия, вялость.	Незначительное вздутие живота	Кишечные петли выглядят обычно или слегка расширены, возможно появление горизонтальных уровней.
IIa	Те же	Те же + примесь яркой красной крови в каловых массах.	Те же
2. Явный НЭК: IIA (обратимая стадия)	Те же	Те же + парез кишечника с (или) без реакции на пальпацию брюшной полости.	Расширение кишечных петель с множественными горизонтальными уровнями, пневматоз кишечной стенки.
IIБ (необратимая стадия)	Те же + умеренно выраженные ацидоз и тромбоцитопения	Те же	Те же + газ в портальной вене, асцит

Продолжение таблицы 2.20.

<p>3.Прогрессирующий НЭК: Ша</p>	<p>Те же+смешанный ацидоз, тромбоцитопения, нейтропения, артериальная гипотензия, коагуляционные нарушения.</p>	<p>Генерализованный перитонит, резкое вздутие живота, кровавый стул, парез кишечника с реакцией на пальпацию брюшной полости</p>	<p>Вздутие кишечника, множественные горизонтальные уровни в кишечнике, пневматоз кишечной стенки, газ в портальной вене, выраженный асцит</p>
<p>Шб</p>	<p>Те же + ДВС-синдром</p>	<p>Симптомы генерализованного перитонита, резкое вздутие живота, кровавый стул, парез кишечника с реакцией на пальпацию брюшной полости.</p>	<p>вздутие кишечника, множественные горизонтальные уровни в кишечнике, пневматоз кишечной стенки, газ в портальной вене, выраженный асцит, пневмоперитонеум.</p>

Наличие НЭК ШБ и III стадий являлось критерием исключения из исследования.

Диагноз функционального запора устанавливался при нарушении функции кишечника в виде хронической задержки опорожнения кишечника более чем на 36 часов, увеличения интервалов между актами дефекации, по сравнению с индивидуальной физиологической «нормой», затруднения акта дефекации, отхождения малого количества кала повышенной плотности [280].

Верификация патологической гастроэзофагеальной регургитации у детей первых месяцев жизни осуществлялась клинически, на основании критериев Римского III Консенсуса, 2006, при наличии более двух эпизодов регургитации в сутки, которые возникали через час и позднее после кормления и носили обильный характер. Дополнительным методом диагностики гастроэзофагеальной и дуоденогастральной регургитации являлось ультразвуковое исследование кардиального и пилорического отделов желудка.

Ультразвуковые критерии гастроэзофагеальной регургитации включали увеличение просвета кардиального сфинктера, затекание пищи из желудка в пищевод. Визуализировался канал пищевода в виде тубулярной

структуры, ограниченной гиперэхогенными линейными сигналами (стенками). Ширина канала обычно не превышала 4 мм (1-3 мм). В ряде случаев отмечалось замедленная эвакуация содержимого из желудка.

Ультразвуковым критерием дуоденогастральной регургитации являлся ретроградный ток содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок в виде струи с гиперэхогенными включениями [16].

Повышение и снижение перистальтической активности кишечника определялось клинически при физикальном обследовании.

Для определения степени ВЖК применялись следующие критерии (табл. 2.21).

Таблица 2.21.

Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний [29, 92]

Степень ВЖК	Levene M.J., Crespighny L.C.H., модификация Ватолина К.В.
ВЖК I	Локализованное СЭК на уровне геминативного матрикса меньше 10 мм в наибольшем размере (одно- или двустороннее)
ВЖК II	Кровоизлияние больше 10 мм в наибольшем размере, но без расширения бокового желудочка выше антральной части
ВЖК III	Визуализация тромба или тромбов в просвете желудочка с его расширением выше антральной части или на всем протяжении
ВЖК IV	Комбинация ВЖК с Паренхиматозным

Диагностика ОАП проводилась комплексно с учетом клинических данных и результатов доплеросонографического исследования.

Основными критериями гемодинамической значимости ОАП, согласно [153] являлись:

- диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорождённых весом < 1500 г или более 1,4 мм/кг у новорождённых весом \geq 1500 г;
- наличие лево-правого шунтирования крови по потоку;
- наличие ретроградного кровотока в постдуктальной аорте, составляющего \geq 50% антеградного кровотока.

Дополнительными критериями гемодинамической значимости ОАП, согласно [153] являлись:

- отношение размера левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) $\geq 1,4$;
- диастолическая скорость кровотока в лёгочной артерии $\geq 0,2$ м/с;
- отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC) ≥ 4 ;
- отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao) $\geq 2,1$;
- индекс сосудистой резистентности (Ri) в передней мозговой артерии $\geq 0,8$;
- наличие диастолического «обкрадывания» или антеградного кровотока в почечной и/или мезентериальной артериях ($Ri = 1,0$).

Открытый артериальный проток считался гемодинамически значимым, если имелись все основные критерии и один из дополнительных.

Допплеросонографическими критериями гемодинамически значимого ОАП являлись диастолический обрыв потока или ретроградный диастолический поток в:

- абдоминальных сосудах (Truncus coeliacus, a. Mesenterica sup., почечные артерии);
- внутричерепных сосудах.

Общий объем выполненных исследований.

Таким образом, у всех включенных в исследование пациентов оценивали:

- демографические показатели;
- антропометрические показатели;
- клиничко-anamнестические данные;
- особенности течения раннего неонатального периода;
- сроки появления микроаспирации желудочного содержимого и динамику ее выраженности в неонатальном периоде методом выделения пепсина в ТБА;
- показатели общего и биохимического анализа крови;

- результаты серологического исследования для верификации *Cl. pneumoniae*, *Cl. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, ЦМВ, ВПГ I, II типов;

- показатели КОС;

- результаты микробиологического исследования;

- данные рентгенологического исследования органов грудной клетки, ШОП, органов брюшной полости (по показаниям);

- данные нейросонографического исследования;

- данные доплер-эхо-кардиографического исследования;

- ультразвукового исследования органов пищеварения;

- данные офтальмоскопии;

- данные бронхофонографии.

Диагностические методы, использованные в процессе настоящего исследования, и их общий объем приведены в таблице 2.22.

Таблица 2.22.

Методы диагностики и количество проведенных исследований

№	Метод диагностики	Количество обследованных детей	Количество проведенных исследований
1	Общеклинические методы:		
	-общий анализ крови;	373	4764
	-биохимический анализ крови;	373	3414
	-коагулограмма;	373	1588
	-общий анализ мочи;	373	1984
	-анализ мочи по Нечипоренко;	373	1586
2	Серологическая диагностика:		
	-микоплазмы;	373	556
	-хламидии;	373	492
	-уреаплазмы;	275	275
	-Цитомегаловирус (ЦМВ);	373	397
	-Вирус простого герпеса (ВПГ).	225	225
3	КОС	373	4854
4	Определение уровня пепсина в ТБА	373	1985
5	Бактериологическое исследование:		
	-мазков из носа;	373	732
	-мазков из зева;	373	732
	-ТБА.	373	556

Продолжение таблицы 2.22.

6	НСГ	373	1211
7	Допплер-эхо-кардиографическое исследование	373	635
8	Рентгенография:		
	- органов грудной клетки;	373	1588
	-органов брюшной полости;	301	347
	-ШОП.	58	58
9	УЗИ органов пищеварения	373	794
11	Офтальмоскопия	248	560
12	Бронхофонография	29	29

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам перечисленных выше учреждений за помощь в проведении исследований.

2.3.5.Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась на базе пакета программ Statistica 7.0. Статистически достоверными считались различия между сравниваемыми показателями при $p < 0,05$. Форма распределения изучаемых данных определялась с помощью критерия нормальности Колмогорова-Смирнова.

Измерение зависимости переменных осуществлялось посредством параметрического показателя корреляции – линейный коэффициент корреляции Пирсона и непараметрического показателя корреляции – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления различия между средними двух независимых нормально распределенных выборок использовались параметрические критерии: t – критерий Стьюдента и F -критерий Фишера, при отсутствии нормальности распределения применялись непараметрические критерии: Манна-Уитни и Вилкоксона. В случае, когда две сравниваемые группы, основанные на одной и той же совокупности наблюдений, тестировались дважды (зависимые выборки), применялся t – критерий для зависимых выборок с исключением той части внутригрупповой вариации (дисперсии), которая обусловлена индивидуальными различиями субъектов.

В качестве описательных статистик использовались среднее (M) и стандартное отклонение (S_0), для выборок с бинарными значениями – численные значения и проценты.

В процессе статистической обработки, полученных в ходе исследования данных, использовался факторный анализ, главными целями которого явились редукция данных и определение структуры взаимосвязи между переменными. Таким образом, факторный анализ был использован как метод сокращения количества переменных и как метод классификации переменных.

Редукция данных в ходе факторного анализа проводилась методом объединения переменных, характеризующихся высокой коррелированностью между собой в один фактор. Вычислялись корреляции между переменными и факторами - факторные нагрузки, на основании которых строились диаграммы рассеяния, которые графически выражали зависимость между переменными. Полученная линия регрессии на диаграмме рассеяния давала графическое представление о зависимости между переменными и включала новые переменные, объединяющие в себе наиболее существенные черты анализируемых переменных.

Выделение наиболее значимых факторов осуществлялось на основании критерия «каменистой осыпи» (критерий Кэттеля) с определением участка на графике, характеризующегося максимальным замедлением убывания собственных значений (дисперсий, выделяемых факторами) слева направо. Предполагалось, что справа от этого участка находилась только «факториальная осыпь».

Факторный анализ как метод классификации переменных применялся посредством анализа факторных нагрузок – корреляций между переменными и выделенными факторами. Таким образом, выявляли, на какие переменные выбранные факторы имеют максимальные нагрузки, т.е. какие переменные, группируясь, образуют отдельный фактор [104, 177].

2.4. Нутритивная тактика

Учитывая тяжесть состояния и гестационный возраст, включенных в исследование новорожденных, с наличием широкого спектра патологических факторов негативно сказывающихся на функциональной активности желудочно-кишечного тракта и снижающих толерантность к энтеральной нагрузке, основная масса пациентов в неонатальном периоде находилась на полном или частичном парентеральном питании, длительность которого определялась гестационным возрастом, массой тела при рождении, клинической динамикой с оценкой функции не только гастроинтестинальной, но и бронхолегочной системы, гемодинамики, показателей КОС, активностью и локализацией инфекционно-воспалительного процесса в соответствие с рекомендациями Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины, показаниями к полному парентеральному питанию у включенных в исследование детей были:

- декомпенсированный метаболический ацидоз;
- патологические изменения, нестабильность центральной гемодинамики;
- полиорганная недостаточность;
- судорожный синдром;
- геморрагический синдром с поражением слизистой желудочно-кишечного тракта (желудочное, кишечное кровотечение);
- парез кишечника;
- НЭКИ, II и III стадий.

Расчет парентерального питания проводили ежедневно с коррекцией количества белков, жиров, углеводов и калорийности в зависимости от суточной потребности на кг. массы тела, с учетом энтерально вводимых питательных ингредиентов (при наличии частичного энтерального питания) и общего клинического статуса пациента.

В связи с важной ролью раннего энтерального введения нутриентов в морфологическом (созревание слизистой оболочки кишечника посредством

гормональной и местной стимуляции) и функциональном (повышение толерантности к энтеральной нагрузке) становлении желудочно-кишечного тракта, при отсутствии противопоказаний, энтеральное питание начинали в первые 72 часа жизни. Однако стоит отметить, что в ряде случаев раннее начало энтерального питания, в последующем, на этапе расширения объема трофического питания с соблюдением всех норм объема и кратности введения нутриентов, сопровождалось ухудшением функциональной активности гастроинтестинальной системы в виде снижения активности перистальтики, вздутия живота с накоплением патологического объема остаточного содержимого в желудке, что требовало не только ограничения объема энтеральной нагрузки, но и перехода на полное парентеральное питание. Это встречалось преимущественно у детей с гестационным возрастом 32 недели и менее, что очевидно, было связано с незрелостью желудочно-кишечного тракта, усугубляемой действием перинатальных гипоксических, ишемических, инфекционных факторов, негативное влияние которых сохранялось даже на фоне стабилизации состояния в неонатальном периоде с обеспечением адекватной респираторной, метаболической поддержки и антибактериальной терапии.

При контроле остаточного содержимого желудка у пациентов, получающих трофическое питание, в ряде случаев, определялось дуоденальное содержимое, которое свидетельствовало о наличии дискинезии стенки желудочно-кишечного тракта на фоне влияний инфекционно-токсического, гипоксического, ишемического генеза и/или гестационной незрелости, что расценивалось как патологическое состояние, но при положительной общей клинической и лабораторной динамике не являлось противопоказанием к расширению энтеральной нагрузки.

У детей, находящихся на частичном энтеральном питании, в период расширения энтеральной нагрузки патологическим считалось остаточное содержимое, превышающее $1/3$ разового объема кормления, что, в комплексе с

показателями экстинкции в ТБА превышающими 1,2, требовало ограничения энтерального питания на 8-10 мл/кг/сут. При уменьшении выраженности дискинетических расстройств и микроаспирации желудочного содержимого объем энтерального питания увеличивали на 10 мл/кг/сут у недоношенных детей и на 15-20 мл/кг/сут у доношенных.

Показания к началу энтерального питания и увеличения энтеральной нагрузки представлены в таблице 2.23 [184, 294, 381].

Таблица 2.23.

Показания к началу и расширению объема энтерального питания у новорожденных, получающих респираторную терапию

Полное парентеральное питание	
Клинические и лабораторно-инструментальные данные	Нутритивная тактика
<ul style="list-style-type: none"> - стабильная гемодинамика; - компенсация метаболических изменений; - обеспечение адекватной респираторной терапии с нормативными показателями КОС; - отсутствие пороков развития гастроинтестинальной системы; - сохранение перистальтической активности; - отсутствие инфекционно-воспалительной патологии желудочно-кишечного тракта (НЭК). - гестационный возраст менее 32 недель, масса тела при рождении менее 1500 гр. 	Начало трофического питания в объеме не превышающим 20-25 мл/кг/сут. (под контролем объема и характера остаточного содержимого желудка при сохранении признаков функциональной патологии желудочно-кишечного тракта).
<ul style="list-style-type: none"> - гестационный возраст более 32 недель, масса тела при рождении более 1500 гр. 	Возможно начало энтерального питания с объема 25-30 мл/кг/сут.
Трофическое питание	
<ul style="list-style-type: none"> - повышение толерантности к энтеральной нагрузке при расширении объема трофического питания; - отсутствие нарастания выраженности гастроинтестинальных дисфункций; 	Расширение объема энтерального питания на 8-10 мл/кг/сут у недоношенных детей и на 15-20 мл/кг/сут у доношенных детей.
Частичное энтеральное питание	
<ul style="list-style-type: none"> - повышение толерантности к энтеральной нагрузке при расширении объема энтерального питания; - отсутствие нарастания выраженности гастроинтестинальных дисфункций; 	Расширение объема энтерального питания на 10-15 мл/кг/сут у недоношенных детей и на 20-25 мл/кг/сут у доношенных детей.

Кормление осуществлялось дробно – от 8 до 12 раз в сутки, либо непрерывно с дотацией смеси через перфузор. Вид и кратность энтерального введения нутриентов определялась индивидуальными особенностями с учетом толерантности к энтеральной нагрузке.

Позиционная терапия включала расположение головного конца кровати под углом 30°, кормление в приподнятом на 40°-50° положении, вертикальное положение ребенка после кормления в течение 10-15 минут.

Энтеральная нутритивная терапия включала использование в комплексе грудным молоком, или, при его отсутствии, с адаптированными по сроку гестации и состоянию ребенка смесями (стандартная адаптированная смесь для доношенных детей, стандартная адаптированная смесь для недоношенных детей), специализированных антирефлюксных смесей, доля которых в разовом объеме кормления определялась клиническим эффектом и составляла от 1/4 до 1/2 на первом месяце жизни и от 1/2 до 2/3 в возрасте старше 1 месяца жизни, в ряде случаев имел место полный переход на антирефлюксную смесь.

Следует отметить, что рутинное применение антирефлюксных смесей у всех детей, находящихся на искусственной вентиляции легких без достоверного подтверждения наличия патологической гастроэзофагеальной регургитации необоснованно. Это связано с тем, что некоторые антирефлюксные смеси, содержащих камедь для сгущения пищевого комка, затрудняют всасывание ряда нутриентов, таких как белки, жиры, электролиты. Тогда как недоношенные дети, а также доношенные дети с риском формирования БЛД, нуждаются в высококалорийном питании, содержащим повышенный уровень белка, а переход на антирефлюксную смесь (частичный или полный) неотъемлемо сопровождается снижением как калорийности, так и уровня содержания белка в составе питания. Таким образом, применение антирефлюксной смеси должно быть четко аргументировано.

В процессе настоящего исследования была оценена эффективность применения антирефлюксных смесей посредством анализа динамики

активности пепсина в ТБА, а также кратности и объема срыгиваний. Антирефлюксную смесь получали 128 детей (46 доношенных детей и 82 ребенка, рожденных преждевременно) с верифицированной микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде.

В рамках проведения антирефлюксных мероприятий 128 детям (46,4%) с микроаспирацией желудочного содержимого была назначена антирефлюксная смесь. Длительность применения антирефлюксной смеси в стационаре составила от 1,5 до 4 месяцев, на амбулаторном этапе - до 6 месяцев. Из общего количества детей, получавших антирефлюксную смесь, 39 детей к 1,5 месяцам жизни перешли на нее полностью, при этом 27 из них продолжали получать данную смесь после выписки из стационара в полном объеме. В таблице 2.24. представлены антирефлюксные смеси, примененные в ходе настоящего исследования.

Таблица 2.24.

Антирефлюксные смеси, примененные в ходе исследования у детей с микроаспирацией желудочного содержимого

Смесь и число детей, получавших данную смесь	Состав смеси				
	Белки, г.	Жиры, г.	Углеводы, г.	Ккалл, в 100 мл готовой смеси	Загуститель
Нутрилак антирефлюксный (n=38)	1,5	3,4	6,9	65	Камедь
Нутрилон антирефлюксный (n=24)	1,6	3,5	6,8	65	Камедь
НАН антирефлюксный (n=31)	1,2	3,4	7,8	67	Крахмал
Фрисовом (n=19)	1,5	3,4	6,8	65	Камедь
Семилак антирефлюксный (n=16)	1,45	3,65	7,21	68	Крахмал

2.5. Терапия метилксантинами

В состав терапии новорожденных детей, получающих респираторную терапию, входили метилксантины, в частности ингибитор фосфодиэстеразы – эуфиллин (соединение теофиллина с этилендиамином), который обладает бронходилатирующим действием, стимулирует дыхательный центр, улучшает сократительную функцию диафрагмы, снижает сосудистое сопротивление, увеличивая легочный комплаинс, и мягко стимулирует диурез. Однако, помимо положительного действия эуфиллина, имеют место побочные эффекты, одним из которых являлась релаксация нижнего пищеводного сфинктера с потенцированием гастроэзофагеальной регургитации. Подобными эффектами обладает и кофеин (кофеин-бензоат натрия) [253].

Из 373, включенных в исследование детей для профилактики и лечения БЛД эуфиллин в неонатальном периоде получали 176 детей, кофеин – 197 детей. Суточная доза эуфилина составляла от 1,5 до 5 мг/кг/сут, в/в, с интервалом введения 12 часов. Доза насыщения кофеина (кофеин-бензоат натрия) составила 20 мг/кг/сут, поддерживающая доза – 5 мг/кг/сут, в/в, каждые 24 часа - согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [151].

Применение эуфиллина и кофеина-бензоата натрия являлись «off-label» назначениями. Решение о назначении эуфиллина и кофеина-бензоата натрия принималось консилиумом. У всех родителей или официальных опекунов обследованных детей было получено добровольное информированное согласие на применение этих препаратов. Дизайн исследования, включая данную его часть, был одобрен этическим комитетом.

ГЛАВА III

Характеристика пациентов в зависимости от степени микроаспирации желудочного содержимого

Представленные данные являются результатом комплексного инструментального и лабораторного обследования 373 детей в возрасте от первых суток до 4 месяцев жизни, находившихся на момент включения в исследование на ИВЛ, 276 (74,0%) из которых имели патологическую гастроэзофагеальную регургитацию.

Обследуемые пациенты были подразделены на группы согласно степени выраженности микроаспирации желудочного содержимого. Демографическая характеристика групп дана в главе II. Согласно этапам ведения пациентов во всех группах было выделено три периода наблюдения: 1) лечение в ОРИТ; 2) второй этап выхаживания; 3) катамнестический этап.

3.1. Пациенты с легкой степенью микроаспирации желудочного содержимого

3.1.1. Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов 1 группы

В первую группу вошли 44 ребенка с уровнем экстинкции в ТБА от 0,3 до 0,8, что свидетельствует о легкой степени микроаспирации желудочного содержимого, из них 21 ребенок с гестационным возрастом 35-37 недель (подгруппа 1А) и 23 доношенных ребенка (подгруппа 1В).

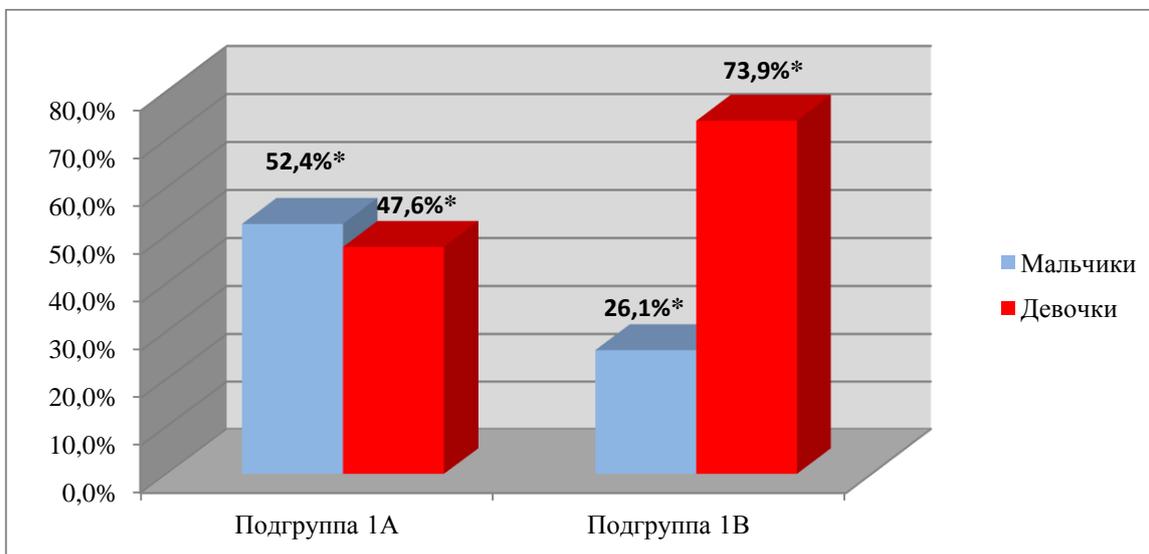
В подгруппу 1А входили 11 мальчиков и 10 девочек с гестационным возрастом 35-37 недель, что отразилось в показателях среднего гестационного возраста, массы тела и роста, составивших: $36 \pm 0,8$ нед., 2640 ± 94 г., $47,2 \pm 1,8$ соответственно.

Подгруппа 1В включала 6 мальчиков и 17 девочек, средний гестационный возраст которых был $39,5 \pm 0,4$ нед., масса тела - 3350 ± 82 г., рост - $51,8 \pm 2,2$ см.

Особенности распределения детей в подгруппах по полу, массе тела и гестационной зрелости представлены на рисунках 3.1., 3.2., 3.3..

Рисунок 3.1.

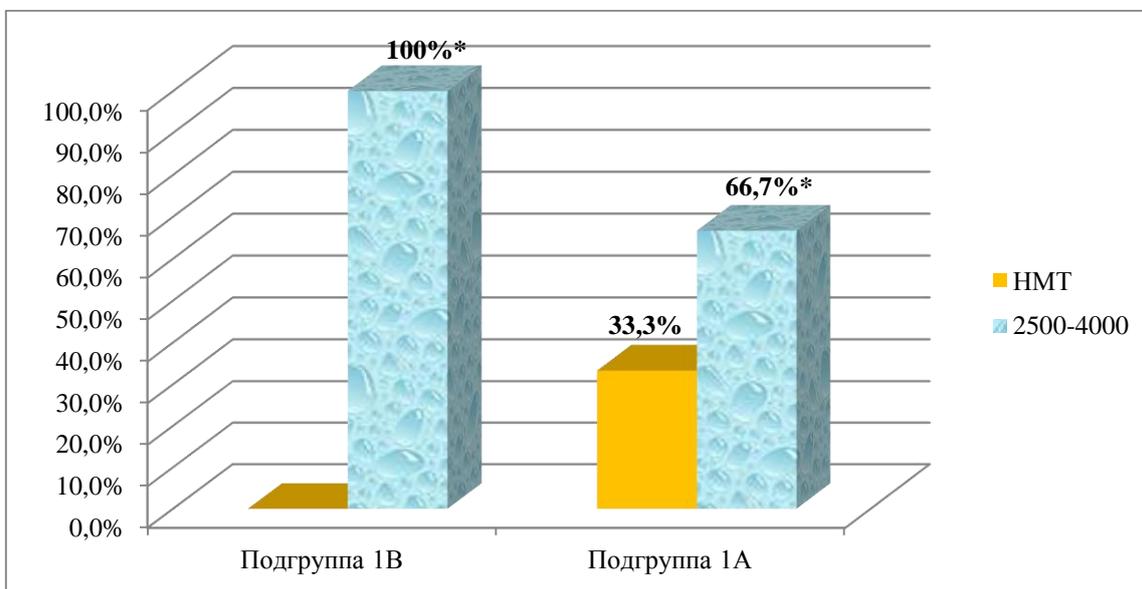
Распределение детей по полу в подгруппах 1А и 1В



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

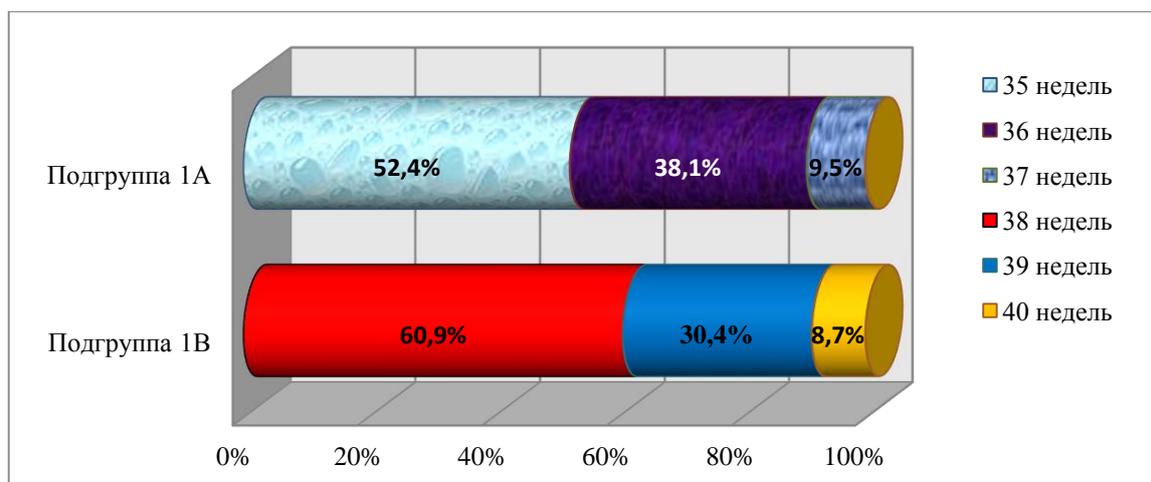
Рисунок 3.2.

Распределение детей по массе тела в подгруппах 1А и 1В



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Гестационный возраст детей в подгруппах 1А и 1В



Выявлено, что в обеих подгруппах встречалась ЗВУР, главным образом, по асимметричному типу. При этом данная патология достоверно ($p=0,00314$) чаще имела место у недоношенных детей - подгруппа 1А - в связи с большим количеством и выраженному действию патологических факторов антенатального периода, приводящих в частности к нарушению трофической функции плаценты. Так, количество детей с ЗВУР в подгруппе 1А составило 28,6%, тогда как в подгруппе 1В – 17,4%.

Как показали результаты нашего исследования, в 1й группе у 22,7% матерей имели место инфекции верхних и нижних дыхательных путей, в 43,2% случаев - инфекции мочеполовой сферы (пиелонефрит, цистит, сальпингоофорит, бактериальный вагиноз, кандидозный кольпит), у 29,5% матерей – патология гастроинтестинальной системы, у 18,2% женщин – сердечно-сосудистая патология, в 6,8% случаев – метаболические расстройства на фоне эндокринной патологии. Проведенное серологическое исследование выявило преобладание ($p<0,05$) таких патогенных микроорганизмов как хламидии (9%), реже имела место сероконверсия к микоплазмам (6,8%) и уреоплазмам (4,5%). Вирусологическое исследование выявило у 15,9% женщин вирус простого герпеса I типа и у 4,5% женщин - цитомегаловирус.

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 59,1% матерей в 1й группе. Медицинское прерывание беременности достоверно ($p<0,05$) чаще

встречалось у женщин подгруппы 1А – в 19% случаев (8,7% - в подгруппе 1В). Рождение недоношенных детей в анамнезе было у 6,8% женщин, исключительно в подгруппе 1А. Бесплодие, предшествовавшее наступлению настоящей беременности, имело место у 9% женщин, из них 6,8% приходилось на подгруппу 1А.

Анализ особенностей течения беременности у женщин, включенных в исследование, выявил широкий спектр действующих на плод патологических факторов. Гестоз имел место соответственно 97,7% женщин в 1 группе. Угроза спонтанного прерывания беременности в ранние сроки составила 65,9%, из них 45,5% случаев относилось к подгруппе 1А, что достоверно ($p < 0,05$) превышает данный показатель в подгруппе 1В (20,4%). Преэклампсия с экстренным оперативным родоразрешением развилась у 11,4% исключительно в подгруппе 1А. Анемия осложняла течение беременности в 34,1% случаев.

Течение интранатального периода осложнялось у 93,2% матерей 1 группы. В таблице 3.1. представлены особенности течения интранатального периода в подгруппах 1А и 1В.

Таблица 3.1.

Особенности течения интранатального периода в подгруппах 1А и 1В

Характеристика интранатального периода	Подгруппа 1А (n=21)		Подгруппа 1В (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%
Кесарево сечение	18	85,7*	3	13*
Самостоятельные роды	3	14,3*	20	87*
Длительный безводный промежуток	3	14,3*	12	52,2*
Слабость родовой деятельности	-	-	4	17,4
Быстрые роды	3	14,3*	11	47,8*
Отслойка плаценты	8	38,1	-	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Как видно из приведенных в таблице 3.1. данных, оперативное родоразрешение в подгруппе 1А проводилось в достоверном ($p = 0,00000$) большинстве случаев – в 85,7%, тогда как в подгруппе 1В достоверно ($p = 0,00000$) преобладали самостоятельные роды, осложненные в 17,4% случаев

слабостью родовой деятельности, в 47,8% случаев имели место быстрые роды. Самостоятельным родам в подгруппе 1А (у 14,3% женщин) во всех случаях предшествовал длительный безводный промежуток с последующими быстрыми родами.

Отслойка нормально расположенной плаценты с необходимостью экстренного проведения операции кесарева сечения встречалась исключительно в подгруппе 1А у 38,1% женщин, что составляет 18,2% от общего числа матерей 1 группы.

3.1.2. Клинический статус и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов 1 группы на момент включения в исследование

Состояние детей на момент рождения характеризовалось оценкой по шкале Апгар, приведенной в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Оценка по шкале Апгар в подгруппах 1А и 1В

Минуты	Подгруппа 1А (n=21), %		Подгруппа 1В (n=23), %	
	0-4 балла	5 баллов	0-4 балла	5 баллов
1 минута	76,2*	23,8*	69,6*	30,4*
5 минут	71,4*	28,6*	60,9*	39,1*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

На первой минуте жизни в обеих подгруппах достоверно ($p < 0,05$) преобладала оценка по Апгар не превышающая 4 балла, что свидетельствовало о необходимости проведения сердечно-легочной реанимации. К 5й минуте жизни оценка, составившая менее 4 баллов по шкале Апгар, сохранялась у 60,9% детей в подгруппе 1В и у 71,4% детей в подгруппе 1А, что, совместно с глубоким метаболическим или смешанным ацидозом и развитием полиорганной недостаточности, свидетельствовало о рождении детей в состоянии тяжелой асфиксии. Среднетяжелая асфиксия имела место у 39,1% детей в подгруппе 1В, и у 28,6% детей в подгруппе 1А. Анализ антенатальных факторов риска показал, что в большинстве случаев асфиксия развилась на фоне хронической внутриутробной гипоксии. Таким образом, подгруппа 1А,

включающая недоношенных детей, отличалась наибольшей тяжестью состояния в ранний постнатальный период. Следует отметить, что ни у одного ребенка в исследуемой совокупности детей оценка по шкале Апгар не была к 5й минуте жизни 6 баллов и более.

Одним из главных патологических состояний явилась ДН, определявшая тяжесть состояния детей, усугубляющая течение и способствующая развитию сочетанной кардиологической, неврологической, гастроинтестинальной патологии и метаболических нарушений. Дыхательная недостаточность имела место у всех, включенных в исследование детей, в том числе и у детей 1 группы.

В процессе настоящего исследования был проведен анализ антенатальных и перинатальных этиологических факторов развития ДН, результаты которого представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Антенатальные и перинатальные факторы, способствующие развитию ДН у детей 1 группы

Фактор	1 группа (n=44)			
	Подгруппа 1А (n=21)		Подгруппа 1В (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%
Недоношенность	21	100	-	-
Внутриутробные инфекции:				
-пневмония	11	52,4*	9	39,1*
-сепсис	5	23,8*	4	19*
-вентрикулит	2	9,5	-	-
Синдром мекониальной аспирации	-	-	3	13
Гиповолемический шок	8	38,1	-	-
Сахарный диабет у матери	-	-	3	13
Ателектазы	12	57,1*	5	21,7*
Пневмоторакс	3	14,3*	1	4,3*
Хориоамнионит	7	33,3*	4	19*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Согласно полученным данным, имело место многообразие этиопатогенетических факторов, действующих, преимущественно, на протяжении большей части эмбрио- и фетогенеза, приводящих к нарушению

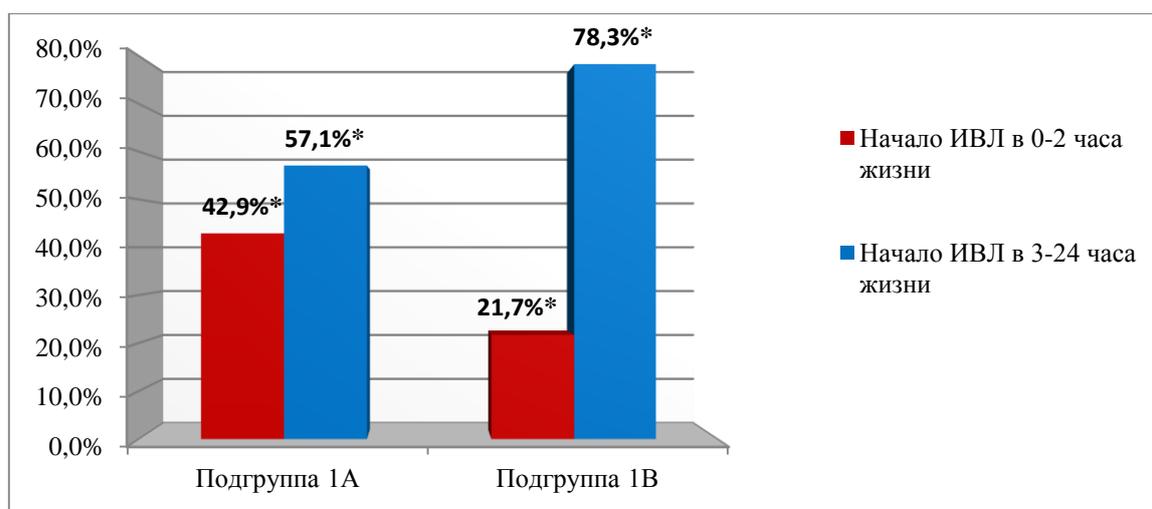
становления сурфактантной системы посредством угнетения образования и стимуляции разрушения сурфактанта, синтеза его компонентов с измененной, функционально неполноценной, структурой. Случаев истинной незрелости сурфактантной системы с развитием РДСН вследствие недоношенности в 1 группе не было, учитывая то, что минимальный гестационный возраст детей в данной группе был не ниже 35 недель. Таким образом, 1 группа характеризовалась наличием ДН, развитию которой в большинстве случаев способствовали хроническая внутриутробная гипоксия, перинатальная асфиксия и внутриутробные инфекции. Рассматривая последние, следует отметить, что подгруппа 1А характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) большим числом случаев внутриутробного инфицирования и пневмония являлась основным их проявлением в 52,4% случаев, сепсис имел место у 23,8% детей. Вентрикулит был выявлен исключительно у недоношенных детей подгруппы 1А в 9,5% случаев. Хориоамнионит, как грозный фактор, способствующий инфицированию плода, также встречался достоверно ($p < 0,05$) чаще у детей, рожденных преждевременно. Гиповолемический шок во всех случаях (31,8%) был следствием преждевременной отслойки плаценты, требующей экстренного оперативного родоразрешения и являющейся причиной рождения недоношенного ребенка.

Подгруппа 1В отличалась наличием интранатальных факторов развития ДН, таких как мекониальная аспирация в 13% случаев, развившаяся на фоне слабости родовой деятельности с интранатальной асфиксией.

Средний возраст детей при поступлении в ОРИТ в подгруппе 1А составил $1,58 \pm 0,26$ дня жизни, в подгруппе 1В - $2,44 \pm 0,35$ дня жизни.

Начало ИВЛ в первые два часа жизни достоверно ($p = 0,00041$) чаще имело место у детей в подгруппе 1А - 42,9% (21,7% у детей в подгруппе 1В) (рис. 3.4.).

Время начала ИВЛ у детей в подгруппах 1А и 1В



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки в раннем неонатальном периоде представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Рентгенографические данные у детей в подгруппах 1А и 1В в раннем неонатальном периоде

Характер изменений	1 группа (n=44)			
	Подгруппа 1А (n=21)		Подгруппа 1В (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%
Воздушная бронхограмма	18	85,7*	14	60,7*
Усиление легочного рисунка	7	33,3*	15	69,6*
Расширение корней легких	12	23,8*	17	73,9*
Очаговые тени	11	52,4	12	52,2
Перибронхиальная инфильтрация	11	52,4	12	52,2
Ателектазы	12	57,1*	5	21,7*
Нечеткость сердечной тени и контуров диафрагмы	15	71,4*	10	43,5*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Как продемонстрировано в таблице 3.4., у недоношенных детей подгруппы 1А достоверно ($p < 0,05$) преобладали воздушная бронхограмма, признаки отека легких с нечеткостью тени сердца и контуров диафрагмы, ателектазы. Подгруппа 1В характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) большим количеством

случаев усиления легочного рисунка с реакцией корней легких. Очаговые тени, чередующиеся с участками повышенной прозрачности и перибронхиальная инфильтрация, свидетельствующие о выраженных экссудативно-эмфизематозных изменениях вследствие микроциркуляторных, метаболических нарушений и/или инфекционно-воспалительного процесса не имели статистически значимых различий по частоте встречаемости в подгруппах. Несмотря на достоверно ($p < 0,05$) меньший процент случаев внутриутробной пневмонии в подгруппе 1В, идентичное количество детей с очагово-инфильтративными изменениями на рентгенограммах в ранний неонатальный период в обеих подгруппах, очевидно, связано с наличием случаев мекониальной аспирации в подгруппе 1В, сопровождающихся развитием аспирационной пневмонии с выраженными дыхательными расстройствами и множественными очаговыми тенями с инфильтративным компонентом.

При переводе детей из роддомов в ОРИТ проводилась оценка показателей КОС, общего и биохимического анализов крови.

Согласно данным, представленным в таблице 3.5., в подгруппе 1В достоверно ($p < 0,05$) преобладал компенсированный ацидоз, составивший 52,2%, тогда как в подгруппе 1А в достоверном ($p < 0,05$) большинстве случаев имел место субкомпенсированный ацидоз – у 52,4% детей. Декомпенсированный ацидоз в подгруппе 1В встречался только у 13% детей, что достоверно ($p < 0,05$) ниже соответствующего показателя в подгруппе 1А.

Таблица 3.5.

Степень компенсации ацидоза у детей 1 группы при поступлении в ОРИТ

Степень компенсации ацидоза	1 группа (n=44)			
	Подгруппа 1А (n=21)		Подгруппа 1В (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%
Компенсированный ацидоз	5	23,8*	12	52,2*
Субкомпенсированный ацидоз	11	52,4*	8	34,8*
Декомпенсированный ацидоз	5	23,8*	3	13*

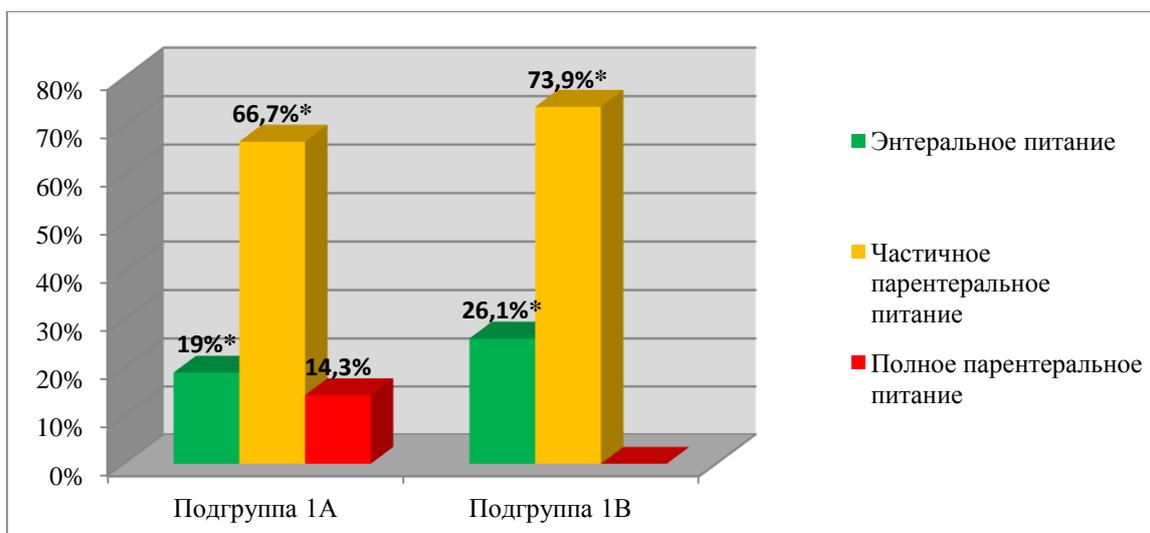
*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

3.1.3. Характер питания пациентов 1 группы в неонатальном периоде.

Учитывая функциональное единство всех систем органов и, свойственную детям неонатального периода с неблагоприятным анте- и перинатальным фоном, склонность к генерализации патологических процессов с полисемными дисфункциями, нами был проведен детальный анализ факторов, негативно влияющих на анатомо-функциональное становление бронхолегочной системы, а также усугубляющих течение респираторных заболеваний на этапах раннего онтогенеза. В связи с наличием эмбрионального родства желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы, имеет место частое сочетание пульмонологической и гастроинтестинальной патологии, что сделало актуальным изучение особенностей функционального состояния системы органов пищеварения у детей, получавших респираторную поддержку в неонатальном периоде вследствие дыхательных расстройств анте- и перинатального генеза.

Все дети на момент включения в исследование находились на ИВЛ, что определяло зондовый характер питания. При невозможности обеспечить потребности организма в необходимом уровне нутриентов посредством энтерального питания, в связи с низкой толерантностью к энтеральной нагрузке, проводилось парентеральное питание: полное или частичное. Учитывая важную роль характера нутритивной поддержки в становлении функциональной активности желудочно-кишечного тракта, нами был проведен анализ типа питания в неонатальном периоде у включенных в исследование детей, в частности у пациентов 1 группы. Было выявлено достоверное ($p < 0,05$) преобладание в обеих подгруппах частичного парентерального питания на фоне сохранения энтеральной нагрузки, в ряде случаев в виде трофического питания (66,7% - в подгруппе 1А и 73,9% - в подгруппе 1В). Исключительно энтеральное введение нутриентов достоверно ($p < 0,05$) чаще имело место в подгруппе 1В и составило 26,1% случаев. Полное парентеральное питание проводилось у 14,3% детей, рожденных преждевременно (рис. 3.5.).

Характер питания у детей 1 группы в неонатальном периоде



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Учитывая негативное влияние длительного полного парентерального питания (а также частичного парентерального питания с низкой долей энтеральной нагрузки) на процессы постнатального созревания и, соответственно, функциональную активность гастроинтестинальной системы, нами была проанализирована продолжительность данного типа нутритивной поддержки в подгруппах 1А и 1В (табл. 3.5.).

Таблица 3.5.

Длительность полного парентерального питания и частичного парентерального питания с низкой долей энтеральной нагрузки в 1 группе

Длительность	1 группа (n=44)		
	Подгруппа 1А (n=21),%		Подгруппа 1В (n=23),%
	Парентеральное питание + трофическое питание	Полное парентеральное питание	Парентеральное питание + трофическое питание
1-3 дня	-	9,5	8,7
4-7 дней	14,3*	4,8	4,4*
8-10 дней	9,5*	-	4,4*
11-14 дней	4,8	-	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Так, низкая доля энтеральной нагрузки в виде трофического питания у 28,6% детей в подгруппе 1А и у 17,4% детей подгруппы 1В сохранялась в течение от 3 до 10 дней и от 7 до 14 дней соответственно. Максимальная длительность полного парентерального питания в подгруппе 1А составила 6 дней (4,8%).

Энтеральное питание осуществлялось адаптированными молочными смесями. Недоношенные дети получали смеси, содержащие частично гидролизованный белок, характеризующиеся большей калорийностью и предназначенные для преждевременно рожденных детей.

3.1.4. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта пациентов 1 группы.

Наше исследование показало, что у всех обследованных детей, характеризовавшихся выраженными нарушениями процессов постнатальной адаптации и получавших респираторную поддержку, имели место дисфункции желудочно-кишечного тракта, развившиеся в ранний неонатальный период, сохраняющиеся на протяжении первых месяцев жизни и представленные гастроэзофагеальной, дуоденогастральной регургитацией, повышением или снижением перистальтической активности кишечника, запором.

Из приведенных в таблице 3.6. данных видно, что частота выявления вышеперечисленных дисфункций находилась в зависимости от , что отражалось в нарастании данной патологии в подгруппе 1А, включающей недоношенных детей. В подгруппе 1А достоверно ($p < 0,05$) чаще встречался гипомоторный тип дискинезии кишечника. Снижение перистальтической активности в совокупности с особенностями питания, характером кишечной микрофлоры и лечебной тактикой создавали предрасположенность к запорам, главным образом, в подгруппе 1В. В связи с более выраженными моторно-эвакуаторными нарушениями в подгруппе, включающей недоношенных детей, гастроэзофагеальная регургитация в достоверно ($p < 0,05$) большем проценте случаев - 19% (8,7% в подгруппе 1В) - сочеталась с дуоденогастральной

регургитацией, что сопровождалось наличием в рефлюктате примеси дуоденального содержимого с включением желчи (макроскопически).

Таблица 3.6.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей в 1 группе

Функциональное нарушение	1 группа (n=44)			
	Подгруппа 1А (n=21)		Подгруппа 1В (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гастроэзофагеальная регургитация	21	100	23	100
Дуоденогастральная регургитация	4	19*	2	8,7*
Снижение перистальтической активности кишечника	7	33,3*	5	21,7*
Повышение перистальтической активности кишечника	5	23,8*	8	34,8*
Запор	18	85,7*	9	39,1*

*-p<0,05 при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Таблица 3.7.

Корреляционная зависимость гестационного возраста и характера функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в 1 группе

Функциональное нарушение	1 группа (n=44)	
	Подгруппа 1А (n=21)	Подгруппа 1В (n=23)
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)	
Дуоденогастральная регургитация	r=0,39, p=0,037	r=0,28, p=0,04
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,57, p=0,001	r=0,31, p=0,039
Повышение перистальтической активности кишечника	r=0,46, p=0,024	r=0,52, p=0,005
Запор	r=0,51, p=0,007	r=0,43, p=0,008

Проведенный корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.7., выявил прямую корреляционную зависимость между

гестационным возрастом и количеством детей, имеющих дисфункции желудочно-кишечного тракта.

В результате динамического наблюдения в процессе нашего исследования выявлено, что дисфункции желудочно-кишечного тракта сохранялись на протяжении первых месяцев жизни, при этом длительность течения вышеописанных функциональных нарушений нарастала по мере снижения. Таким образом, максимальная продолжительность функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей 1 группы была отмечена в подгруппе 1А (табл. 3.8., 3.9.).

Таблица 3.8.

Длительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей подгруппы 1А

Вид патологии	Подгруппа 1А (n=21)							
	3 нед.-1 мес.		1-2 мес.		2-3 мес.		более 3 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гастроэзофагеальная регургитация	5	23,8*	12	57,2*	2	9,5	2	9,5
Дуоденогастральная регургитация	3	14,3*	1	4,8*	-	-	-	-
Запор	4	19,1*	10	47,6*	3	14,3*	1	4,8*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей в подгруппе 1А.

Таблица 3.9.

Длительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей подгруппы 1В

Вид патологии	Подгруппа 1В (n=23)					
	3 нед.-1 мес.		1-2 мес.		2-3 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гастроэзофагеальная регургитация	17	73,9*	4	17,4*	2	8,7*
Дуоденогастральная регургитация	2	8,7	-	-	-	-
Запор	5	21,7*	4	17,4*	-	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей в подгруппе 1В.

Из всех, выявленных у пациентов, функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, наибольшим влиянием на течение бронхолегочной патологии обладала гастроэзофагеальная регургитация (иногда в сочетании с дуоденогастральной) в связи с возможностью микроаспирации с кислотно-пептическим и детергентным повреждением дыхательных путей.

3.1.5. Показатели активности пепсина в ТБА у пациентов 1 группы.

В процессе настоящего исследования наличие патологической гастроэзофагеальной регургитации подтверждалось лабораторно посредством выявления косвенного признака высокой гастроэзофагеальной регургитации с микроаспирацией желудочного содержимого – пепсина в ТБА, а также на основании клинических данных, результатов ультразвукового исследования желудка и двенадцатиперстной кишки.

Лабораторным подтверждением гастроэзофагеальной регургитации у детей первого месяца жизни, сопровождающейся микроаспирацией желудочного содержимого, являлось выделение пепсина в ТБА методом гельфильтрации на сефадексах с определением его активности по величине экстинкции (патент №2480753).

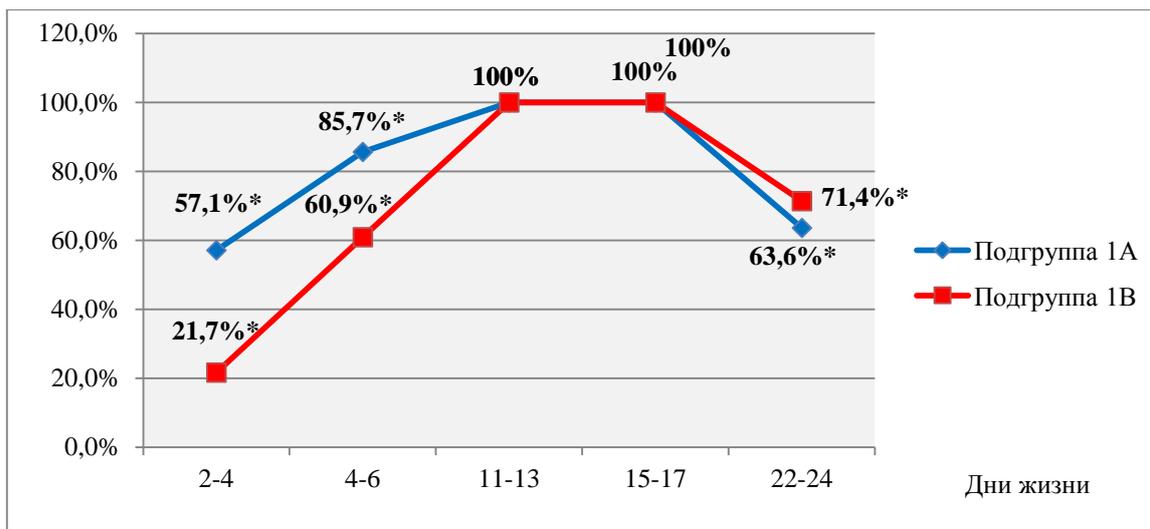
Отмечено волнообразное изменение активности пепсина в ТБА у недоношенных детей подгруппы 1А с нарастанием значений экстинкции к концу первого месяца жизни, что согласуется с данными Беляевой И.А. (2007), выявившей повышение суточного количества эпизодов срыгивания у детей с гестационным возрастом 32-37 недель на 3-4 неделе жизни, в частности, в связи с созреванием НПС на фоне нарушения его функциональной активности вследствие патологического течения антенатального и интранатального периодов [16].

Доношенные дети в подгруппе 1В характеризовались постепенным уменьшением выраженности микроаспирации к концу 1 месяца жизни. Очевидно, подобная динамика связана с коррекцией сопутствующих инфекционно-воспалительных, дисметаболических процессов, нормализации

защитных реакций верхних или нижних дыхательных путей, препятствующих аспирации, а также восстановления адекватной вегетативной регуляции функций желудочно-кишечного тракта к концу неонатального периода на фоне относительной зрелости антирефлюксных механизмов (рисунок 3.6.).

Рисунок 3.6.

Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого в 1 группе



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Согласно полученным данным, в 1-6 дни жизни микроаспирация с выявлением пепсина в ТБА имела место у 38,6% детей 1 группы. При этом основное количество детей с положительной реакцией на пепсин в ТБА приходилось на подгруппу 1А (27,3% из 38,6%). К 11-17 дням жизни микроаспирация желудочного содержимого имела место у всех пациентов 1 группы. У пациентов, длительно находящихся на ИВЛ, на 22-24 день жизни отмечено снижение ($p < 0,003$) количества случаев микроаспирации, достоверно ($p < 0,05$) более выраженное в подгруппе 1А, что очевидно, было связано с повышением зрелости антиаспирационных механизмов, восстановлением адекватной функциональной активности желудочно-кишечного тракта, что привело к улучшению гастроинтестинальной моторики, снижению выраженности и уменьшению количества случаев микроаспирации.

В основе подразделения детей по группам лежал уровень экстинкции, таким образом, 1 группа характеризовалась минимальными, но диагностически значимыми экстинкциями, находившимися в пределах от 0,3 до менее 0,8. Наибольшие экстинкции в 1 группе, близкие к 0,8, отмечены у недоношенных детей подгруппы 1В. Динамическое определение уровня экстинкции в ТБА позволяло не только выявить микроаспирацию желудочного содержимого, но и установить изменение её интенсивности в зависимости от возраста и характера течения сопутствующей патологии. Изменения значений экстинкции у детей 1 группы представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10.

Динамика значений экстинкции у пациентов 1 группы в неонатальном периоде

Экстинкция (M±So)					
Дни жизни	2-4	4-6	11-13	15-17	22-24
Подгруппы					
Подгруппа 1А	0,325±0,018*	0,361±0,012*	0,483±0,031*	0,451±0,011*	0,427±0,009
Подгруппа 1В	0,394±0,027*	0,419±0,015*	0,539±0,024*	0,516±0,014*	0,431±0,015

*-p<0,05 при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Изучение уровня активности пепсина в ТБА на первом месяце жизни показало, что к 11-13 дням жизни имело место достоверное (p<0,05) нарастание значений экстинкции, т.е. увеличение активности пепсина, что свидетельствовало о повышении выраженности микроаспирации.

Помимо лабораторной верификации микроаспирации желудочного содержимого, на фоне энтерального вскармливания или с момента начала энтерального питания (у детей, получавших парентеральное введение нутриентов) проводилась инструментальная диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, представленная УЗИ желудка с оценкой функционального состояния его кардиального и пилорического отделов.

3.1.6. Характеристика неврологического статуса пациентов 1 группы.

Учитывая важную роль регулирующих влияний ЦНС в функциональной активности желудочно-кишечного тракта, нами был проведен анализ сочетанной с гастроинтестинальными дисфункциями, неврологической патологии антенатального и перинатального генеза. В результате анализа неврологического статуса обнаружено наличие церебральной ишемии у всех, включенных в исследование детей. Характеристика неврологического статуса у детей в подгруппах 1А и 1В дана в таблице 3.11.

Таблица 3.11.

Характеристика неврологического статуса у детей в 1 группе

Вид патологии	1 группа (n=44)			
	Подгруппа 1А (n=21)		Подгруппа 1В (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%
Церебральная ишемия:	21	100	23	100
-II степени	14	66,7*	15	65,2*
-III степени	7	33,3	8	34,8
ВЖК:	9	42,8	-	-
-I степени	7	33,3	-	-
-II степени	2	9,5	-	-
-III степени	-	-	-	-
-IV степени	-	-	-	-
Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	-	-	-	-

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Согласно данным таблицы 3.11., пациенты подгруппы 1В не имели геморрагических поражений ЦНС и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Пациенты подгруппы 1А, рожденные преждевременно, и доношенные пациенты подгруппы 1В характеризовались достоверным ($p < 0,05$) преобладанием церебральной ишемии II степени (66,7% и 65,2% соответственно), сопровождающейся в основном количестве случаев синдромом угнетения нейро-рефлекторной активности. Геморрагическое поражение ЦНС присутствовало исключительно в подгруппе 1А (42,8%), где основной ($p = 0,0002$) процент случаев составили ВЖК I степени (33,3%).

Гипертензионный синдром, развивавшийся на фоне геморрагического и инфекционного поражения ЦНС, встречался в 23,8% и 13,0% случаев в подгруппах 1А и 1В соответственно, имел последующую положительную динамику с полным купированием к 1-1,5 месяцу. Исключение составили 2 случая (9,5%) повышения внутричерепного давления на фоне венкулита в подгруппе 1А, характеризующиеся упорным течением внутричерепной гипертензии с необходимостью в амбулаторной терапии.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи различной степени выраженности между характером функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и неврологической семиотикой в исследуемой совокупности детей. Так, в 1 группе имели место следующие коэффициенты корреляции, отражающие меру зависимости и направление взаимосвязи между вышеуказанными группами нозологических форм (табл. 3.12., 3.13.).

Таблица 3.12.

Корреляция функциональных нарушений гастроинтестинального тракта и неврологической патологии в подгруппе 1А (n=21)

	Церебральная ишемия	ВЖК	ПВЛ
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)		
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,61, p=0,0019	r=0,49 p=0,0021	-
Дуоденогастральная регургитация	r=0,58, p=0,0027	r=0,48 p=0,0023	-
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,59, p=0,0026	r=0,25 p=0,0027	-
Запор	r=0,60, p=0,002	r=0,23 p=0,0028	-

Корреляция функциональных нарушений гастроинтестинального тракта и неврологической патологии в подгруппе 1В (n=23)

	Церебральная ишемия
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,63, p=0,0024
Дуоденогастральная регургитация	r=0,57, p=0,0028
Гипомоторная дискинезия кишечника	r=0,61, p=0,0021
Запор	r=0,50, p=0,003

Таким образом, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, в частности, гастроэзофагеальная регургитация, характеризовалась сильной прямой взаимосвязью с церебральной ишемией в обеих подгруппах, Геморрагическое поражение головного мозга в подгруппе 1А также имело сильную прямую зависимость с моторными нарушениями верхних отделов гастроинтестинального тракта.

3.2. Пациенты со средней степенью микроаспирации желудочного содержимого

3.2.1. Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов 2 группы

Вторая группа включала 185 детей с уровнем экстинкции в ТБА от 0,8 до 1,2, что соответствовало средней степени микроаспирации желудочного содержимого. Дети второй группы подразделялись на 108 недоношенных (подгруппа 2А) и 77 доношенных детей (подгруппа 2В).

В подгруппу 2А вошли 79 мальчиков и 29 девочек с гестационным возрастом 29-31 неделя (52 ребенка) и 32-34 недели (56 детей), средний гестационный возраст которых составил $32,5 \pm 2,3$, масса тела при рождении - 1920 ± 33 г., рост - $44,2 \pm 1,5$ см.

Подгруппа 2В включала 59 мальчиков и 18 девочек, средний гестационный возраст которых был $38,4 \pm 1,3$ нед., масса тела - 3170 ± 68 г., рост –

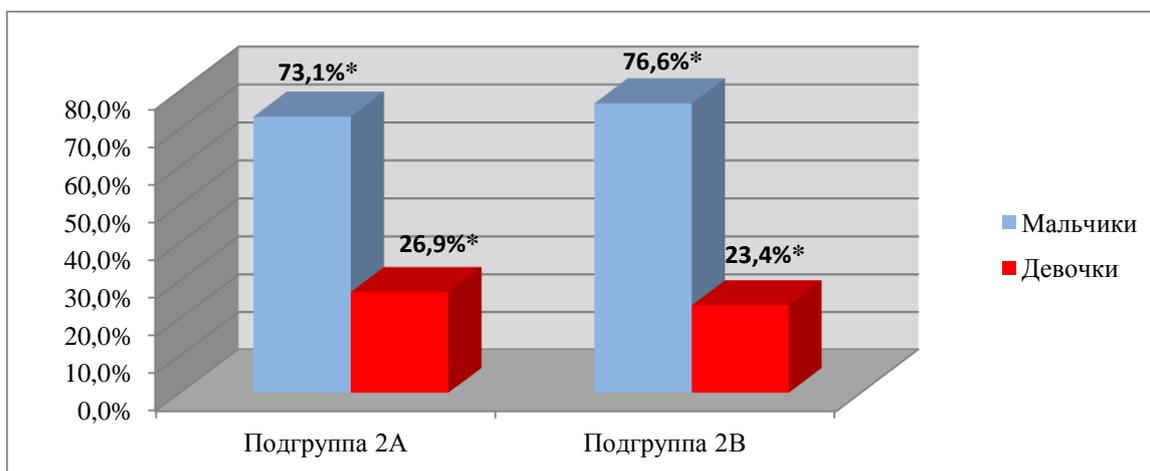
48,3±2,1см. Средние значения массы и роста пациентов в подгруппе 2В были меньше соответствующих показателей подгруппы 1В, что, очевидно, связано с достоверно ($p<0,005$) большим количеством случаев ЗВУР у доношенных пациентов 2 группы - 22,1% (17,4% - в подгруппе 1В).

Следует отметить, что во всех группах достоверно ($p<0,004$) чаще встречались мальчики, за исключением 1 группы, где статистически значимо преобладали девочки - 61,4% пациентов.

Характер распределения детей в подгруппах по полу, массе тела и гестационному возрасту представлены на рисунках 3.7., 3.8., 3.9.

Рисунок 3.7.

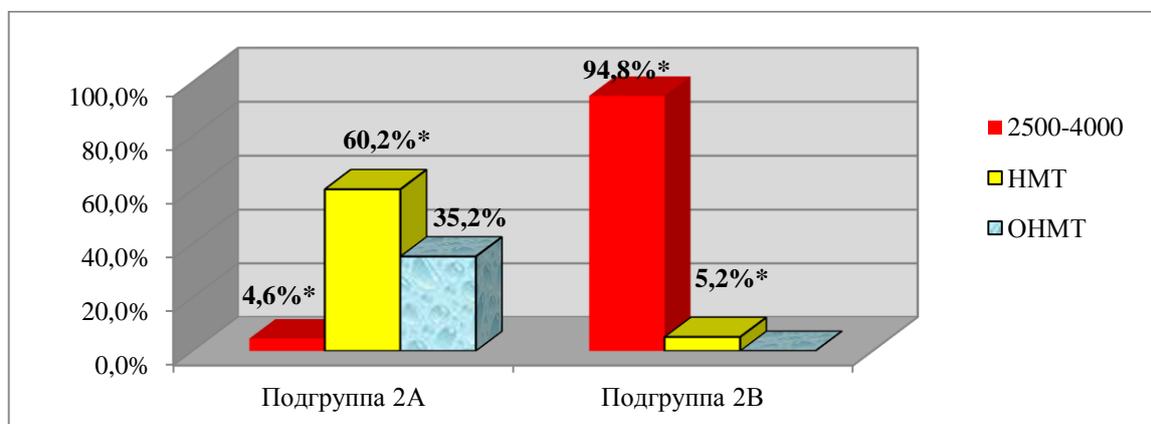
Распределение детей по полу в подгруппах 2А и 2В



*- $p<0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

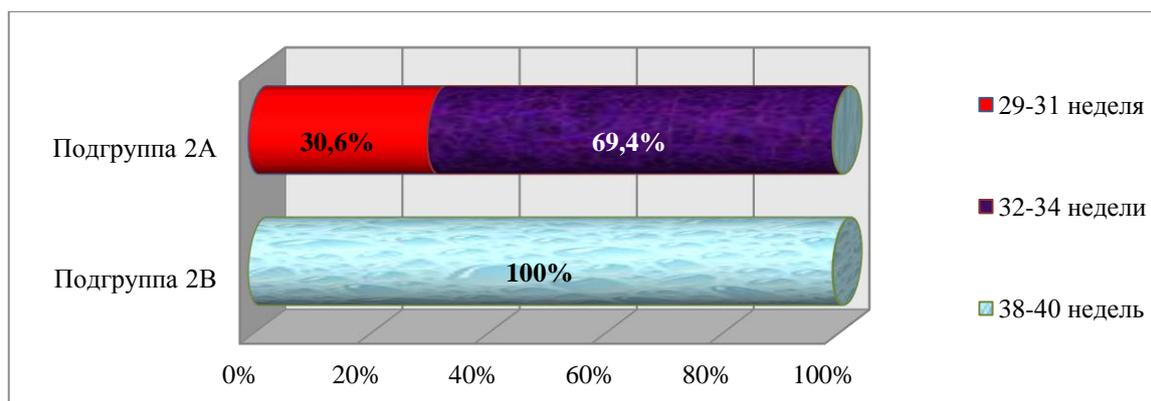
Рисунок 3.8.

Распределение детей по массе тела в подгруппах 2А и 2В



*- $p<0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Гестационный возраст детей в подгруппах 2А и 2В



Количество детей с ЗВУР во 2 группе достоверно ($p < 0,005$) преобладало у недоношенных детей (аналогичные результаты имели место в 1 группе). В подгруппе 2А, как указано выше, ЗВУР была выявлена у 44,4% пациентов, тогда как в подгруппе 2В этот показатель составил 22,1%. Как и в 1 группе, основным вариантом ЗВУР была ЗВУР по асимметричному типу.

Анализ особенностей течения антенатального периода в контексте взаимосвязи с соматической, инфекционной, акушерско-гинекологической патологией матерей выявил нарастание отягощенности по данным нозологическим группам у женщин 2 группы. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей в период беременности присутствовали у 44,3% матерей; инфекции мочеполовой сферы – у 69,2% женщин. В ряде случаев отмечено сочетание нескольких нозологических форм: пиелонефрит был выявлен у 35,1% матерей, сальпингоофорит – у 12,4%, бактериальный вагиноз – у 25,4%, кандидозный кольпит – у 19,5%; патология желудочно-кишечного тракта имела место у 35,1% матерей; сердечно-сосудистая патология – в 21,1% случаев; у 9,7% женщин присутствовала эндокринная патология в виде сахарного диабета и нарушения функции щитовидной железы; у 3,2% женщин был выявлен антифосфолипидный синдром.

Оценка серологического статуса показала преобладание таких микроорганизмов как хламидии – 16,8%, отмечено нарастание случаев положительных реакций на уреаплазмы – 6,5% и микоплазмы – 10,8%.

Вирусологическое исследование выявило достоверное ($p < 0,005$) увеличение по сравнению с показателями 1 группы количества матерей с ВПГ I типа – 24,3%, цитомегаловирусом – 16,8% и появление женщин, инфицированных ВПГ II типа – 6,5%.

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 74,6% женщин 2 группы. Рождение недоношенных детей в анамнезе, медицинские аборт встречались достоверно ($p < 0,002$, $p < 0,005$) чаще во 2 группе (в сравнении с 1 группой), и составили 24,3%, 26,4% соответственно. Случаи антенатальной гибели плода составили 1,6% (исключительно в подгруппе 2А), спонтанного прерывания беременности в ранние сроки – 13% (9,3% - в подгруппе 2А). Наступлению настоящей беременности предшествовало бесплодие у 9,2% женщин, из них 7,4% в подгруппе 2А, что не имеет достоверного отличия от соответствующего показателя 1 группы.

Исследование неблагоприятных факторов, действующих на плод в антенатальный период, выявило патологическое течение беременности у всех женщин 2 группы. При этом гестоз имел место у 100,0% женщин. Угроза спонтанного прерывания беременности в ранние сроки составила 70,3% случаев, с достоверным ($p < 0,005$) преобладанием данной патологии в подгруппе 2А – 50,1%. Преэклампсию имели 12,4% матерей (9,7% - в подгруппе 2А и 2,7% в подгруппе 2В). Беременность протекала на фоне анемии у 41,6% женщин во 2 группе, что достоверно ($p < 0,05$) выше соответствующего показателя в 1 группе. Таким образом, матери во 2 группе характеризовались большей отягощенностью как инфекционного, соматического, так и акушерско-гинекологического статуса в сравнении с женщинами 1 группы.

Течение интранатального периода во 2 группе, как и в 1 группе, осложнялось у всех женщин (табл. 3.14.).

Таблица 3.14.

Особенности течения интранатального периода в подгруппах 2А и 2В

Характеристика интранатального периода	Подгруппа 2А (n=108)		Подгруппа 2В (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
Кесарево сечение	59	54,6*	32	41,6*
Самостоятельные роды	49	45,4*	45	58,4*
Длительный безводный промежуток	46	42,6*	29	36,7*
Слабость родовой деятельности	-	-	14	18,2
Быстрые роды	41	38*	24	31,2*
Отслойка плаценты	39	36,1	-	-

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Согласно данным, представленным в таблице 3.14., во 2 группе возросло количество случаев родоразрешения посредством операции кесарева сечения, что очевидно связано с нарастанием количества женщин с патологическим соматическим, акушерско-гинекологическим статусом и, соответственно, более выраженными нарушениями антенатального периода, делающими невозможным адекватное течение самостоятельных родов.

Подгруппа 2А характеризовалась достоверным ($p < 0,05$) преобладанием оперативного родоразрешения – 54,6%. Самостоятельно роды протекали у 45,4% женщин, при этом в 42,6% случаев им предшествовал длительный безводный промежуток с последующими быстрыми родами у 38% матерей, что достоверно ($p < 0,05$) превышает соответствующие показатели в подгруппе 2В.

Самостоятельные роды в подгруппе 2В встречались достоверно ($p < 0,05$) чаще – в 58,4% случаев. У 36,7% женщин роды осложнялись длительным безводным промежутком и в 18,2% случаев слабостью родовой деятельности. Быстрые роды в подгруппе 2В имели место в 31,2% случаев.

Отслойка нормально расположенной плаценты встречалась исключительно в подгруппе 2А в 36,1%, что послужило причиной преждевременного рождения посредством операции кесарева сечения и патологического течения периода ранней адаптации вследствие недоношенности, гиповолемии, острой гипоксии,

сочетающихся, в ряде случаев, с антенатальным инфицированием и хронической внутриутробной гипоксией.

3.2.2. Клинический статус и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов 2 группы на момент включения в исследование

Состояние большей ($p=0,002$) части детей 2 группы в первые минуты жизни, согласно результатам оценки по шкале Апгар, было крайне тяжелым (табл. 3.15).

Таблица 3.15.

Оценка по шкале Апгар в подгруппах 2А и 2В

Минуты	Подгруппа 2А (n=108), %		Подгруппа 2В (n=77), %	
	0-4 балла	5 баллов	0-4 балла	5 баллов
1 минута	82,4*	17,6*	75,3*	24,7*
5 минут	72,2*	27,8*	67,5*	32,5*

*- $p<0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

На первой минуте жизни 82,4% детей в подгруппе 2А и 75,3% детей в подгруппе 2В имели оценку по шкале Апгар не превышающую 4 балла, при этом к пятой минуте жизни у 72,2% детей, рожденных преждевременно и у 67,5% доношенных пациентов количество баллов было менее 5, что совместно с объективными клинико-лабораторными данными свидетельствовало о рождении детей в состоянии тяжелой асфиксии. В подгруппе 2В среднетяжелая асфиксия была отмечена в 32,5% случаев, тогда как в подгруппе 2А этот показатель был достоверно ($p<0,05$) меньше – 27,8%. Таким образом, недоношенные дети 2 группы отличались большим количеством случаев рождения в состоянии тяжелой асфиксии. Вышеописанные данные соответствуют результатам оценки состояния на момент рождения в 1 группе, но отличием явилось увеличение во 2 группе количества пациентов, рожденных в тяжелой асфиксии. Следует отметить, что тяжелая асфиксия как в 1, так и во 2 группах, развивалась у детей, имевших наиболее неблагоприятное течение анте- и

интранатального периода на фоне выраженной инфекционной, соматической и акушерско-гинекологической патологии матерей.

Дыхательная недостаточность во 2 группе характеризовалась статистически значимым ($p < 0,005$) преобладанием тяжелого течения у недоношенных детей – 60,2% случаев. В подгруппе 2В тяжелое течение ДН имело место у 50,7% детей, что достоверно не отличалось от количества пациентов со среднетяжелой ДН – 49,4%. В целом, у детей 2 группы отмечено нарастание тяжести течения дыхательных расстройств раннего неонатального периода.

Анализ антенатальных и перинатальных этиологических факторов развития ДН в раннем неонатальном периоде у детей 2 группы выявил увеличение частоты встречаемости неблагоприятных влияний как инфекционного, дисметаболического, так и травматического генеза. Внутриутробное инфицирование имело место у 75,3% детей, из них пневмония составила 70,4% в подгруппе 2А и 48,1% в подгруппе 2В, сепсис – 31,5% и 23,4%, вентикулит – 11,1% и 3,9% соответственно. Следует отметить, что подгруппа 2А, аналогично подгруппе 1А, характеризовалась достоверно ($p < 0,003$) большим количеством детей не только с инфекционными процессами антенатальной этиологии, но и с ателектазами, пневмотораксом и хориоамнионитом. Гиповолемический шок, причиной которого послужила преждевременная отслойка плаценты, встречался только в подгруппе 2А – в 34,3% случаев. Синдром мекониальной аспирации имел место исключительно в подгруппе 2В у 16,9% детей (табл. 3.16.).

Таблица 3.16.

Аntenатальные и перинатальные факторы, способствующие развитию ДН
у детей 2 группы

Фактор	2 группа (n=185)			
	Подгруппа 2А (n=108)		Подгруппа 2В (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
Недоношенность	108	100	-	-
Внутриутробные инфекции:				
-пневмония	76	70,4*	37	48,1*
-сепсис	34	31,5*	18	23,4*
-вентрикулит	12	11,1*	3	3,9*
Синдром мекониальной аспирации	-	-	13	16,9
Гиповолемический шок	37	34,3	-	-
Сахарный диабет у матери	-	-	12	15,4
Ателектазы	78	72,2*	24	31,2*
Пневмоторакс	19	17,6*	11	14,3*
Хориоамнионит	39	36,1*	17	22,1*

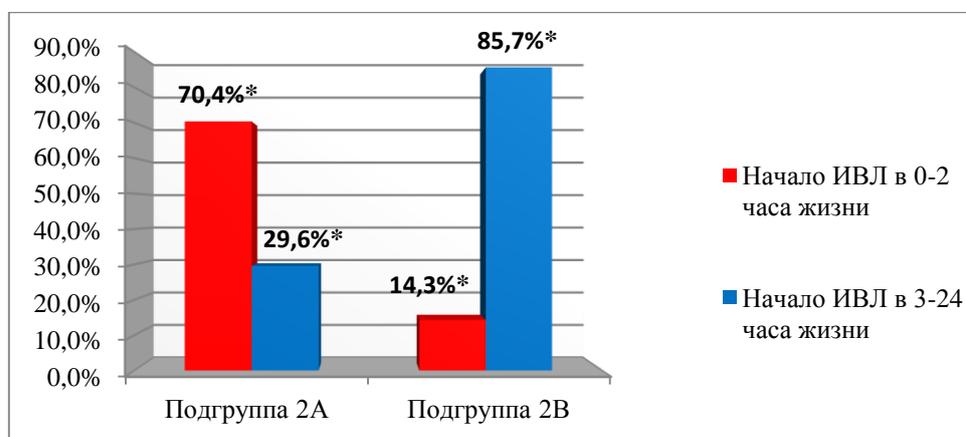
*-p<0,05 при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Средний возраст детей при госпитализации в ОРИТ в подгруппе 2А составил 3,23±1,73 дня жизни, в подгруппе 2В - 2,83±0,52 дня жизни.

Учитывая тип дыхательных расстройств, дети в подгруппе 2А требовали начала респираторной терапии в возрасте 0-2 часа жизни в 70,4% случаев, тогда как в подгруппе 2В у 85,7% пациентов ИВЛ была начата в возрасте 3-24 часа жизни (рис.3.10.).

Рисунок 3.10.

Время начала ИВЛ у детей в подгруппах 2А и 2В



*-p<0,05 при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Проведенное рентгенологическое исследование органов грудной клетки у пациентов 2 группы в ранний неонатальный период выявило нарастание выраженности патологических изменений в сравнении с детьми в 1 группе (табл.3.17.).

Таблица 3.17.

Рентгенографические данные у детей в подгруппах 2А и 2В в ранний неонатальный период

Характер изменений	2 группа (n=185)			
	Подгруппа 2А (n=108)		Подгруппа 2В (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
Воздушная бронхограмма	97	89,8*	47	61*
Усиление легочного рисунка	42	38,9*	57	74*
Расширение корней легких	44	40,7*	59	76,6*
Очаговые тени	81	75*	53	68,8*
Перибронхиальная инфильтрация	88	81,5*	59	76,6*
Ателектазы	78	72,2*	24	31,2*
Нечеткость сердечной тени и контуров диафрагмы	79	73,2*	37	48,1*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Недоношенные дети подгруппы 2В в основном проценте случаев имели воздушную бронхограмму, снижение пневматизации на периферии легочных полей, перибронхиальную инфильтрацию, ателектазы, а также признаки отека ткани легких различной степени выраженности.

В подгруппе 2В достоверно ($p < 0,05$) чаще выявлялись усиление легочного рисунка с расширением корней легких и очагово-инфильтративные изменения с перибронхиальной инфильтрацией.

При сравнении обеих подгрупп установлено статистически значимое преобладание патологической рентгенографической семиотики в подгруппе 2А, за исключением усиления легочного рисунка и расширения корней легких, достоверно ($p < 0,004$) чаще встречающихся у пациентов подгруппы 2В. Следует отметить, что недоношенные дети подгруппы 2А характеризовались длительным сохранением диффузных инфильтративных изменений с

признаками сегментарных и долевых отеков, нечеткостью сердечной тени и контуров диафрагмы вследствие склонности гестационно незрелых детей к развитию интерстициального, интеральвеолярного отека на фоне часто встречающейся ЛГ и метаболических расстройств.

Согласно проведенному анализу степени компенсации нарушений КОС на момент поступления в ОРИТ во 2 группе достоверно ($p < 0,003$) преобладал субкомпенсированный ацидоз: у 54,5% детей в подгруппе 2А и у 63,9% детей в подгруппе 2В. Компенсированный ацидоз достоверно ($p < 0,005$) чаще встречался у доношенных детей – 28,6%, а декомпенсированный – у недоношенных пациентов – 22,2%. Сравнивая вышеприведенные данные с соответствующими показателями 1 группы, отмечено нарастание выраженности нарушений КОС и меньшая степень их компенсации у детей во 2 группе (табл.3.18.).

Таблица 3.18.

Степень компенсации ацидоза у детей 2 группы при поступлении в ОРИТ

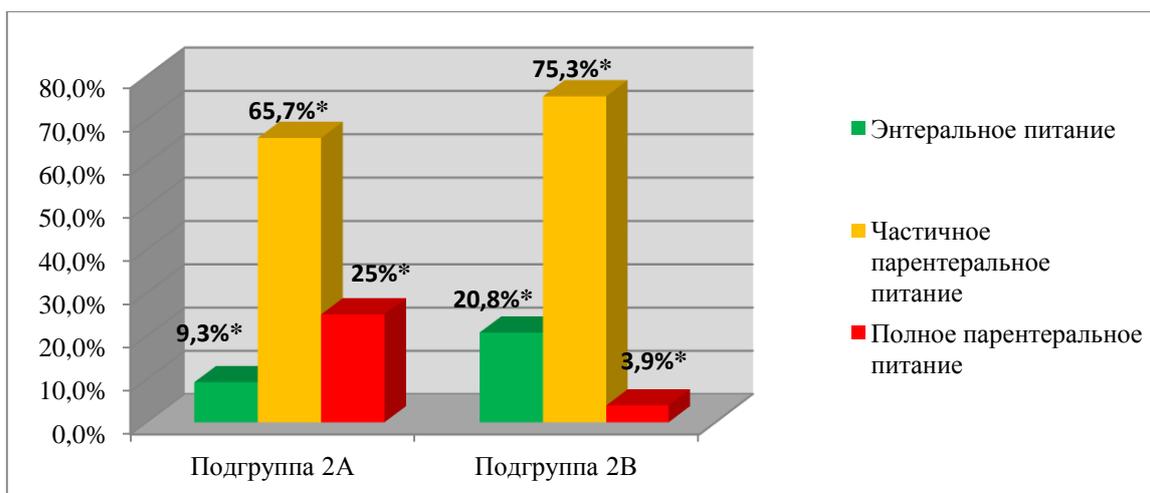
Степень компенсации ацидоза	2 группа (n=185)			
	Подгруппа 2А (n=108)		Подгруппа 2В (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
Компенсированный ацидоз	15	13,9*	22	28,6*
Субкомпенсированный ацидоз	69	63,9*	42	54,5*
Декомпенсированный ацидоз	24	22,2*	10	16,9*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

3.2.3. Характер питания пациентов 2 группы в неонатальном периоде

Проведенный нами анализ характера питания в неонатальном периоде у пациентов 2 группы выявил снижение количества детей, находившихся на энтеральном питании и, как следствие, нарастание числа случаев частичного и полного парентерального введения нутриентов с достоверным преобладанием частичного парентерального питания (у 65,7% детей в подгруппе 2А и у 75,3% детей в подгруппе 2В). Отмечено появление случаев полного парентерального питания у доношенных детей (рис.3.11.).

Характер питания у детей 2 группы в неонатальном периоде



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Нами проведен анализ продолжительности полного парентерального питания, а также трофического энтерального питания на фоне парентерального введения основной части нутриентов у пациентов 2 группы, результаты которого приведены в таблице 3.19.

Таблица 3.19.

Длительность полного парентерального питания и частичного парентерального питания с низкой долей энтеральной нагрузки во 2 группе

Длительность	2 группа (n=185)			
	Подгруппа 2А (n=108), %		Подгруппа 2В (n=77), %	
	Парентеральное питание + трофическое питание	Полное парентеральное питание	Парентеральное питание + трофическое питание	Полное парентеральное питание
1-3 дня	-	13,9*	9,1	3,9*
4-7 дней	15,7*	11,1	11,7*	-
8-10 дней	14,8*	-	3,9*	-
11-14 дней	5,6	-	-	-

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Количество детей с низкой долей энтеральной нагрузки на фоне парентерального питания составило 36,1% в подгруппе 2А и 24,2% в подгруппе 2В, что достоверно ($p < 0,005$) выше соответствующих показателей в подгруппах 1А и 1В. Данный тип питания в подгруппе 2А сохранялся у большинства

(30,5%) детей на протяжении 4-10 дней, тогда как в подгруппе 2В – в течение 4-7 дней (11,7%). Максимальная длительность полного парентерального питания во 2 группе, на фоне безуспешных попыток начала энтерального введения нутриентов, отмечена в подгруппе 2А – 4-7 дней у 11,1% детей.

Энтеральное питание детей во 2 группе проводилось адаптированными смесями. Недоношенные дети, в зависимости от степени гестации на момент рождения и, соответственно, зрелости моторно-эвакуаторных механизмов и ферментативной активности желудочно-кишечного тракта, получали смеси, являющиеся частичными или полными гидролизатами белка.

3.2.4. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта пациентов 2 группы

Характер функциональных нарушений гастроинтестинальной системы, имеющих место у детей 2 группы, представлен в таблице 3.20.

Таблица 3.20.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей во 2 группе

Функциональное нарушение	2 группа (n=185)			
	Подгруппа 2А (n=108)		Подгруппа 2В (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гастроэзофагеальная регургитация	77	100	108	100
Дуоденогастральная регургитация	8	10,4*	42	38,9*
Снижение перистальтической активности кишечника	24	31,2*	74	68,5*
Повышение перистальтической активности кишечника	18	23,4*	20	18,5*
Запор	32	41,6*	93	86,1*

*-p<0,05 при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Подгруппа 2А характеризовалась преобладанием гипомоторного типа дискинезии кишечника (68,5% детей), что наравне с выраженной структурно-функциональной незрелостью гастроинтестинальной системы и особенностями микробиологического спектра кишечного содержимого, способствовало замедленной эвакуации химуса, повышенному газообразованию и вздутию живота. Последнее обстоятельство усиливало выраженность дуоденогастральной и гастро-эзофагеальной регургитации вследствие повышения внутрибрюшного давления и негативно сказывалось на функции бронхолегочной системы, ограничивая экскурсию диафрагмы.

В подгруппе 2В снижение перистальтической активности кишечника (31,2% пациентов) также встречалось достоверно ($p < 0,05$) чаще гипермоторного типа дискинезии кишечника (23,4% пациентов), что отличает доношенных детей 2 группы от соответствующей категории детей в 1 группе, где преобладало повышение кишечной перистальтики.

Сочетание гастроэзофагеальной регургитации с дуоденогастральной регургитацией (по данным УЗИ желудка и двенадцатиперстной кишки) было выявлено в достоверно ($p < 0,05$) большем количестве случаев в подгруппе 2А – у 38,9% пациентов (10,4% - в подгруппе 2В).

Согласно результатам статистического анализа, в подгруппе 2А имела место сильная прямая корреляционная зависимость между гестационным возрастом и частотой формирования функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, при этом в подгруппе 2В отмечено снижение выраженности корреляции этих двух показателей в связи с возрастанием роли гипоксической, инфекционной, натальной травматической патологии в развитии дисфункций желудочно-кишечного тракта у доношенных детей (табл. 3.21.).

Таблица 3.21.

Корреляционная зависимость гестационного возраста и характера функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта во 2 группе

Вид патологии	2 группа (n=185)		
	Подгруппа 2А (n=108)		Подгруппа 2В (n=77)
	Гестационный возраст 32-34 недели	Гестационный возраст 29-31неделя	
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)		
Дуоденогастральная регургитация	r=0,53, p=0,007	r=0,57, p=0,007	r=0,25, p=0,029
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,61, p=0,0039	r=0,68, p=0,003	r=0,27, p=0,017
Повышение перистальтической активности кишечника	r=-0,47, p=0,009	r=-0,54, p=0,0075	r=0,43, p=0,0092
Запор	r=0,56, p=0,007	r=0,62, p=0,0038	r=0,41, p=0,0098

Длительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, аналогично результатам наблюдения в 1 группе, нарастала по мере уменьшения гестационного возраста и была максимальной в подгруппе 2А. В подгруппе 2В было выявлено уменьшение количества пациентов с моторно-эвакуаторными дисфункциями желудочно-кишечного тракта на 2 и 3 месяце жизни, что связано с восстановлением регуляторных механизмов на фоне купирования коморбидной патологии и повышения зрелости структурных компонентов гастроинтестинальной системы. Можно предположить, что созревание НПС, а также периферических звеньев нейрорегуляции перистальтической активности желудочно-кишечного тракта у детей в подгруппе 2А к 1-2 месяцам жизни, наоборот, привело к увеличению продолжительности гастроэзофагеальной регургитации вследствие более выраженного ответа на центральные дисрегулирующие влияния (табл. 3.22., 3.23.).

Таблица 3.22.

Длительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей подгруппы 2А

Вид патологии	Подгруппа 2А (n=108)							
	3 нед.-1 мес.		1-2 мес.		3 мес.		более 3 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гастроэзофагеальная регургитация	21	19,4*	38	35,2*	37	34,3	12	11,1*
Дуоденогастральная регургитация	27	25*	15	13,9*	-	-	-	-
Запор	38	35,2	39	36,1*	10	9,3*	6	5,5*

*-p<0,05 при сравнении показателей в подгруппе 2А.

Таблица 3.23.

Длительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей подгруппы 2В

Вид патологии	Подгруппа 2В (n=77)					
	3 нед.-1 мес.		1-2 мес.		3 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гастроэзофагеальная регургитация	48	62,3*	17	22,1*	12	15,6*
Дуоденогастральная регургитация	6	7,8*	2	2,6*	-	-
Запор	22	28,6*	7	9,1*	3	3,9*

*-p<0,05 при сравнении показателей в подгруппе 2В.

3.2.5. Показатели активности пепсина в ТБА у пациентов 2 группы

Согласно результатам лабораторного исследования ТБА с выделением пепсина методом гельфильтрации на сефадексах и определением его активности, пропорционально величине экстинкции, в течение первого месяца жизни во 2 группе (как и в 1 группе) имело место волнообразное изменение уровня активности пепсина в ТБА. Дети в подгруппе 2А имели более продолжительное течение гастроинтестинальных моторно-эвакуаторных нарушений с нарастанием экстинкции, а, следовательно, и уровня активности пепсина в ТБА к концу 1 месяца жизни и сохранением гастроэзофагеальной регургитации на протяжении первых 2 и 3 месяцев жизни. Нарастание выраженности микроаспирации желудочного содержимого наблюдалось на 2й

неделе жизни у детей подгруппы 2В. В дальнейшем, к концу 1 месяца жизни, подгруппа 2В характеризовалась регрессом как уровня активности пепсина в ТБА, так и количества пациентов с микроаспирацией желудочного содержимого.

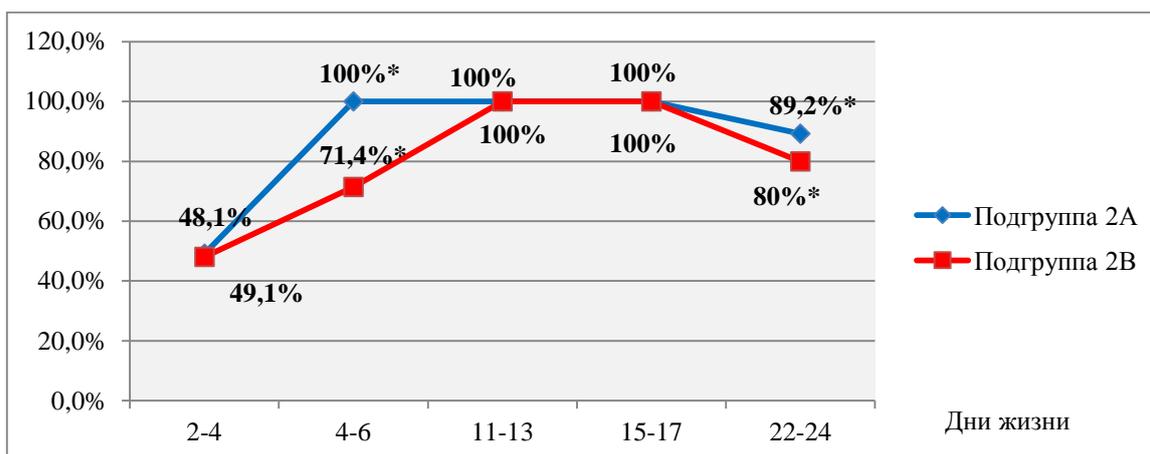
В подгруппе 2А средний возраст детей в дни сбора ТБА был выше соответствующего показателя в подгруппе 2В (а также 1А и 1В), в связи с более поздним переводом детей из роддомов в ОРИТ вследствие необходимости предварительной стабилизации состояния пациентов с выраженными нарушениями периода ранней адаптации на фоне недоношенности II и III степени, а также разнообразной патологии антенатального и перинатального периодов.

Согласно полученным результатам, выделение пепсина в ТБА на 2-4 дни жизни имело место у 49,1% детей 2 группы, с последующим нарастанием количества пациентов с положительной реакцией на пепсин в период с со 2 по 6 день жизни в подгруппе 2А и в период с 4 по 13 дни жизни в подгруппе 2В. В возрасте 2-4 дня жизни количество детей с микроаспирацией в обеих подгруппах не имело статистически значимого различия и составило 49,1% в подгруппе 2А и 48,1% в подгруппе 2В. Максимальное нарастание количества пациентов с микроаспирацией в подгруппах было отмечено в период с 4 по 11 дни жизни. Так, в подгруппе 2А пепсин в ТБА у всех детей определялся уже на 4-6 день жизни, а в подгруппе 2В к 11-13 дням жизни 100% пациентов имели микроаспирацию желудочного содержимого. В период с 15 по 24 дни жизни у доношенных пациентов 2 группы отмечался регресс количества детей с микроаспирацией, в результате чего к концу 1 месяца жизни среди пациентов, длительно находящихся на ИВЛ, положительную реакцию на пепсин в ТБА имели 80,0%. Динамика соответствующих показателей в подгруппе 2А была иной: достигнув 100,0% случаев к 4-6 дням жизни, клинически значимый уровень экстинкции в ТБА продолжал сохраняться у 100% пациентов, находящихся на ИВЛ к 11 и 17 дням жизни с менее

выраженным ($p < 0,05$) регрессом количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого (89,2%) к 22-24 дням жизни (в сравнении с подгруппой 2В) (рис.3.12.).

Рисунок 3.12.

Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого во 2 группе



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Критерием включения детей во 2 группу был уровень экстинкции в ТБА от 0,8 до менее 1,2. В данной группе максимальные значения экстинкции, близкие к 1,2, были отмечены у недоношенных детей (что соответствует результатам, полученным в 1 группе).

Таблица 3.24.

Динамика значений экстинкции у пациентов 2 группы в неонатальном периоде

		Экстинкция (M±So)				
Дни жизни		2-4	4-6	11-13	15-17	22-24
Подгруппы						
Подгруппа 2А		0,931±0,044*	0,985±0,014*	1,036±0,028*	1,117±0,015*	1,133±0,012*
Подгруппа 2В		0,852±0,027*	0,893±0,016*	0,932±0,012*	0,995±0,028*	0,942±0,007*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Анализ изменений уровня экстинкции, а, следовательно, и активности пепсина в ТБА у детей подгруппы 2А, результаты которого представлены в таблице 3.24., выявил постепенное нарастание микроаспирации желудочного содержимого к концу 1 месяца жизни. В подгруппе 2В наибольшие значения

экстинкции были отмечены в 15-17 дни жизни, далее имело место уменьшение интенсивности микроаспирации со снижением уровня активности пепсина в ТБА.

Ультразвуковое исследование желудка, а именно его кардиального и пилорического отделов во время кормления, позволяло инструментально подтвердить наличие гастроэзофагеальной и дуоденогастральной регургитации.

3.1.6. Характеристика неврологического статуса пациентов 2 группы

Оценка неврологического статуса выявила наличие церебральной ишемии у всех детей 2 группы, с достоверным ($p < 0,05$) преобладанием церебральной III степени подгруппе 2А (65,7%) и церебральной ишемии II степени в подгруппе 2В (58,4%). Синдром угнетения был доминирующим проявлением ишемического поражения ЦНС в обеих подгруппах. Геморрагическое поражение ЦНС имело место в подгруппе 2А в 64,8% случаев. Обращает на себя внимание нарастание количества детей с ВЖК II степени во 2 группе, а также появление пациентов с ВЖК III степени. Кроме того, дети данной подгруппы отличались наличием наиболее тяжелых форм поражения ЦНС, представленных ВЖК IV (0,9%) и ПВЛ (6,5%) (табл. 3.25.).

Таблица 3.25.

Характеристика неврологического статуса у детей во 2 группе

Вид патологии	2 группа (n=185)			
	Подгруппа 2А (n=108)		Подгруппа 2В (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
Церебральная ишемия:	108	100	77	100
-II степени	37	34,3*	45	58,4*
-III степени	71	65,7*	32	41,6*
ВЖК:	70	64,8	-	-
-I степени	30	27,8	-	-
-II степени	24	22,2	-	-
-III степени	15	13,9	-	-
-IV степени	1	0,9	-	-
ПВЛ	7	6,5	-	-

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Гипертензионный синдром, развившийся на фоне гипоксического, геморрагического, инфекционно-токсического поражения ЦНС, составил 33,3% и 20,8% случаев в подгруппах 2А и 2В соответственно (что достоверно ($p < 0,005$) выше аналогичных показателей в 1 группе). Из них упорное течение, с необходимостью в повторных курсах стационарного лечения на первом году жизни, имели место случаи внутричерепной гипертензии у 32,4% детей в подгруппе 2А и у 7,8% в подгруппе 2В.

Проведенный корреляционный анализ в обеих подгруппах установил сильную прямую корреляцию моторно-эвакуаторных дисфункций верхних отделов желудочно-кишечного тракта и церебральной ишемии. В целом, 2 группа характеризовалась нарастанием интенсивности взаимосвязи неврологической патологии и дисфункций желудочно-кишечного тракта, что можно связать с увеличением тяжести гипоксического, ишемического, геморрагического поражения ЦНС с более выраженной дисрегуляцией функциональной активности гастроинтестинального тракта (табл. 3.26, 3.27).

Таблица 3.26.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и характера неврологической патологии в подгруппе 2А (n=108)

	Церебральная ишемия	ВЖК	ПВЛ
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)		
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,69 p=0,0017	r=0,51 p=0,001	r=0,33 p=0,0014
Дуоденогастральная регургитация	r=0,64 p=0,0018	r=0,50 p=0,0016	r=0,29 p=0,002
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,68 p=0,0017	r=0,31 p=0,0018	r=0,32 p=0,0016
Запор	r=0,63 p=0,0019	r=0,24 p=0,002	r=0,31 p=0,0018

Таблица 3.27.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и характера неврологической патологии в подгруппе 2В (n=77)

	Церебральная ишемия
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,67, p=0,0039
Дуоденогастральная регургитация	r=0,61, p=0,0042
Гипомоторная дискинезия кишечника	r=0,64, p=0,0048
Запор	r=0,55, p=0,005

3.3. Пациенты с тяжелой степенью микроаспирации желудочного содержимого

3.3.1. Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов 3 группы

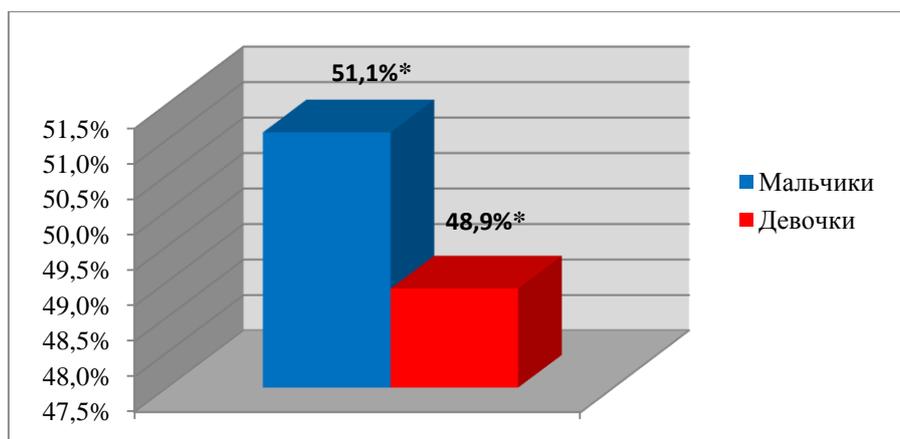
Третья группа включала 47 детей (24 мальчика и 23 девочки), рожденных в сроке гестации менее 29 недель, с наиболее выраженной степенью микроаспирацией желудочного содержимого, о чем свидетельствовал уровень экстинкции в ТБА от 1,2 до 1,7. Средний гестационный возраст на момент рождения в 3 группе составил $27,5 \pm 1,2$ нед., масса тела - 1216 ± 57 г., рост - $38,2 \pm 1,3$ см.

Количество детей, малых для гестационного возраста в данной группе было меньше, чем у детей 2 группы, рожденных преждевременно – 40,4% (44,4% в подгруппе 2А), но статистически значимо превышало соответствующий показатель в подгруппе 2В и подгруппах 1 группы.

Характер распределения детей в 3 группе по полу, массе тела и гестационному возрасту представлены на рис. 3.13., 3.14., 3.15.

Рисунок 3.13.

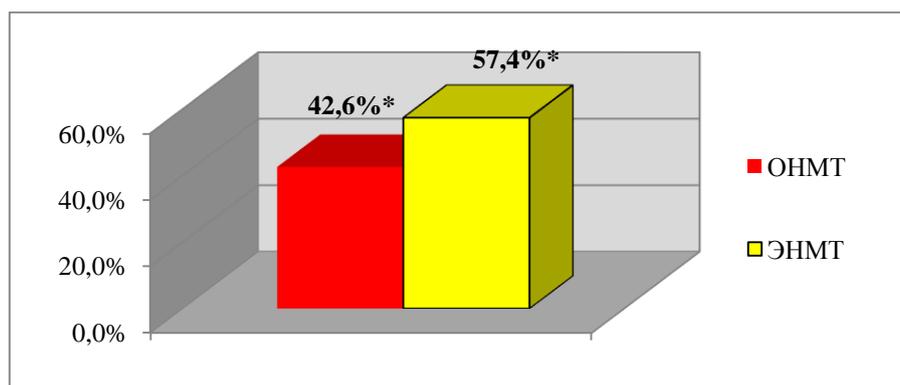
Распределение детей по полу в 3 группе



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей в 3 группе.

Рисунок 3.14.

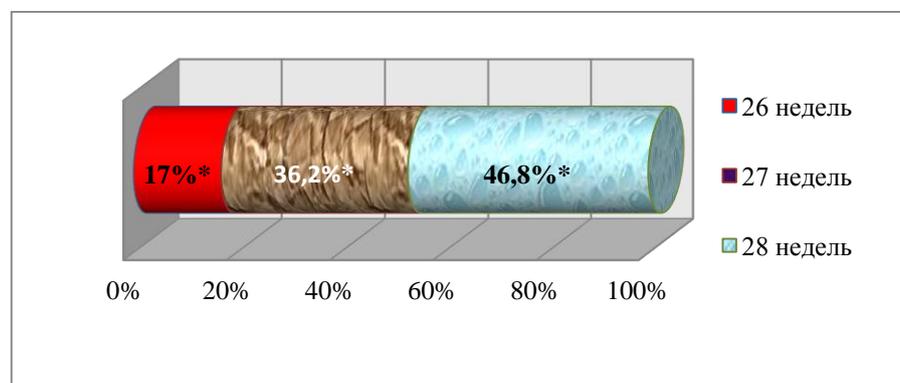
Распределение детей по массе тела в 3 группе



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей в 3 группе.

Рисунок 3.15.

Гестационный возраст детей в 3 группе



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей в 3 группе.

Состояние здоровья матерей в 3 группе характеризовалось максимальной степенью отягощенности акушерско-гинекологического, инфекционного и соматического анамнеза, что определяло наиболее неблагоприятное течение внутриутробного развития и патологию перинатального периода с нарушением процессов ранней адаптации детей, вследствие сочетанного действия хронической внутриутробной гипоксии, острой интранатальной асфиксии, инфекционно-токсических факторов на фоне выраженной полисистемной незрелости.

Инфекционная патология бронхолегочной системы в период беременности имела место у 61,7% матерей 3 группы; инфекции мочеполовой сферы – у 72,3%, при этом сочетание нескольких нозологических форм было отмечено в 53,2% случаев: цистит был выявлен у 4,3% женщин, пиелонефрит – у 51,1%, сальпингоофорит – 12,8%, бактериальный вагиноз – 34%, кандидозный кольпит – 29,8%. Патология желудочно-кишечного тракта, представленная ГЭРБ, хроническим, преимущественно гиперацидным, гастритом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки встречалась у 40,4% матерей, сердечно-сосудистая патология – у 23,4% женщин, эндокринная патология – имела место в 8,5% случаев, у 6,4% женщин был выявлен антифосфолипидный синдром.

Исследование серологического статуса показало значимое нарастание (в сравнении со 2 группой) числа случаев хламидиоза – 25,5%, менее выраженное увеличение количества женщин с микоплазмозом – 12,7%, а также отсутствие динамики в отношении уреоплазмоза – 6,4%. Вирусологические методы диагностики выявили резкое увеличение количества женщин с ВПГ I типа – 44,7%; число случаев ВПГ II типа у матерей составило 8,5%, ЦМВ – 17,0%.

Акушерско-гинекологический анамнез у женщин 3 группы был отягощен в 80,8% случаев. Так, рождение недоношенных детей в анамнезе, выкидыши, медицинские аборт встречались в 29,8%, 17% и 59,5% соответственно, что достоверно ($p=0,005$, $p=0,007$, $p=0,003$) выше в сравнении с показателями 1 и 2 групп. Антенатальная гибель плода составила 2,1% случаев. Длительное

бесплодие предшествовало наступлению настоящей беременности у 8,5% матерей, при этом вспомогательными репродуктивными технологиями не воспользовалась ни одна женщина в 3 группе.

Аntenатальный период протекал патологически у всех, включенных в исследование детей. Женщины в 3 группе характеризовались наиболее неблагоприятным течением беременности с развитием гестоза в 100% случаев, что требовало повторных курсов стационарного лечения. Угроза спонтанного прерывания беременности в ранние сроки имела место у 93,6% матерей. Преэклампсия развилась у 17% женщин. Анемия у матерей в 3 группе встречалась достоверно ($p=0,008$) чаще в сравнении с женщинами в 1, 2 группах и составила 59,6% случаев.

Течение интранатального периода осложнялось у всех женщин 3 группы. Особенности течения интранатального периода в 3 группе представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28.

Особенности течения интранатального периода в 3 группе

Характеристика интранатального периода	3 группа (n=47)	
	Абс.	%
Кесарево сечение	15	31,9
Самостоятельные роды	32	68,1
Длительный безводный промежуток	23	48,9
Слабость родовой деятельности	-	-
Быстрые роды	29	61,7
Отслойка плаценты	9	19,2

Основными неблагоприятными антенатальными факторами, предрасполагающими к патологическому течению данного периода, явились нарастание фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии вследствие увеличения тяжести гестоза, инфекционно-воспалительная патология матери, отслойка нормально расположенной плаценты (19,2%), преэклампсия, что послужило причиной экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения в 31,9% случаев и

преждевременного рождения детей с выраженными полисистемными нарушениями периода адаптации. Длительный безводный промежуток присутствовал у 48,9% матерей, способствуя как созреванию бронхолегочной системы плода, так и создающий угрозу внутриутробного инфицирования.

3.3.2. Клинический статус и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов 3 группы на момент включения в исследование

Состояние основного количества детей 3 группы было крайне тяжелым в первые минуты жизни, что отражалось в низкой оценке по шкале Апгар. На первой минуте жизни 83% пациентов имели оценку по шкале Апгар, не превышающую 4 балла, из них у 78,7% детей к пятой минуте жизни количество баллов по-прежнему не достигало 5. Среднетяжелая асфиксия присутствовала у 21,3% пациентов. Таким образом, 78,7% детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель, характеризовались тяжелыми респираторными, гемодинамическими и метаболическими нарушениями, имеющими место уже в первые минуты постнатальной адаптации. Следует отметить, что более высокая оценка по шкале Апгар на момент рождения, составившая 5 баллов, не имела выраженного прогностического значения в отношении тактики проведения респираторной терапии, начало которой у пациентов 3 группы приходилось на первые часы жизни в 95,7% случаев, что связано не только с влиянием неблагоприятных антенатальных и интранатальных факторов, но и с гестационной незрелостью легких, а также недостаточностью сурфактантной системы (табл. 3.29).

Таблица 3.29.

Оценка по шкале Апгар в 3 группе

Минуты	3 группа (n=47),%	
	0-4 балла	5 баллов
1 минута	83*	17*
5 минут	78,7*	21,3*

*-p<0,05 при сравнении показателей в 3 группе.

Респираторный дистресс-синдром, имевший место у всех, включенных в исследование детей, у пациентов 3 группы носил исключительно тяжелый характер.

Анализ антенатальных и перинатальных факторов, предрасполагающих к развитию ДН, показал статистически значимое ($p < 0,05$), по сравнению с соответствующими показателями 1 и 2 групп, нарастание частоты случаев пневмонии внутриутробного генеза (80,9%), сепсиса (38,3%), ателектазов (97,9%), пневмоторакса (21,3%). Хроническая внутриутробная гипоксия и острая интранатальная асфиксия имели место у всех детей 3 группы, аналогичная ситуация отмечалась в подгруппе 1А и 2 группе. Гиповолемический шок в связи с преждевременной отслойкой плаценты у детей 3 группы составил меньший процент случаев, учитывая более поздние сроки гестации, характерные для развития данной патологии. Такие неблагоприятные факторы, способствующие развитию ДН, как эндокринная патология матери, представленная сахарным диабетом и мекониальная аспирация у детей, отсутствовали в 3 группе (табл. 3.30.).

Таблица 3.30.

Антенатальные и перинатальные факторы, способствующие развитию ДН у детей 3 группы

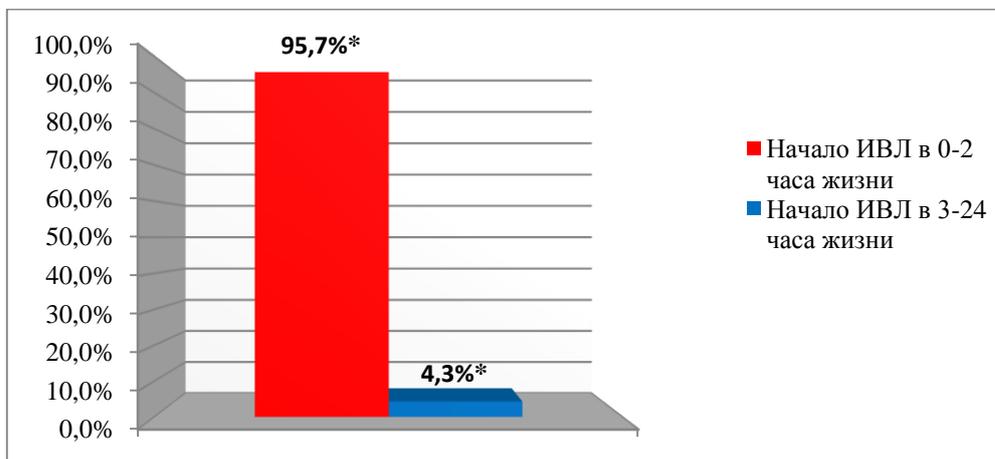
Фактор	3 группа (n=47)	
	Абс.	%
Недоношенность	47	100
Внутриутробные инфекции:		
-пневмония	38	80,9
-сепсис	18	38,3
-вентрикулит	5	10,6
Гиповолемический шок	9	19,2
Ателектазы	46	97,9
Пневмоторакс	10	21,3
Хориоамнионит	14	29,8

Средний возраст при госпитализации в ОРИТ у детей 3 группы составил $5,79 \pm 2,48$.

В связи с выраженной структурно-функциональной незрелостью легочной ткани, основное количество детей 3 группы (95,7%) требовали проведения респираторной терапии с первых минут жизни (рис.3.16.).

Рисунок 3.16.

Время начала ИВЛ у детей в 3 группе



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей в 3 группе.

Все пациенты 3 группы получили экзогенную дотацию сурфактанта в первые часы жизни. Введение сурфактанта проводилось на фоне адекватной проходимости дыхательных путей, после стабилизации респираторно-гемодинамической функции.

Таблица 3.31.

Рентгенографические данные у детей 3 группы в ранний неонатальный период

Характер изменений	3 группа (n=47)	
	Абс.	%
Воздушная бронхограмма	47	100
Усиление легочного рисунка	14	29,8
Расширение корней легких	15	31,9
Очаговые тени	38	80,9
Перибронхиальная инфильтрация	15	29,8
Ателектазы	47	100
Нечеткость сердечной тени и контуров диафрагмы	17	36,2

Согласно результатам рентгенологического исследования, представленным в таблице 3.31., у пациентов 3 группы достоверно ($p=0,0005$)

преобладала воздушная бронхограмма и множественные ателектазы. Очагово-инфильтративный компонент у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель, в ранний неонатальный период был выражен слабо. К 10 дню жизни было отмечено появление и дальнейшее нарастание интраальвеолярного и интерстициального отека с нечеткостью контуров сердечной тени, диафрагмы вследствие легочной гипертензии на фоне персистирующих фетальных коммуникаций, инфекционно-воспалительной патологии, нарушения процессов метаболизма. Динамическое рентгенологическое исследование органов грудной клетки у детей 3 группы выявило, что диффузные очаговые тени, перибронхиальная инфильтрация с реакцией корней легких начинали визуализироваться к 14 дню жизни, с последующим нарастанием выраженности очагово-инфильтративных изменений к 21 дню жизни, что сопровождалось аналогичной динамикой уровня активности пепсина в ТБА, с постепенным увеличением значений экстинкции к концу 1 месяца жизни.

Оценка степени компенсации выявленных нарушений КОС на момент поступления пациентов в ОРИТ выявила достоверное ($p=0,0005$) преобладание субкомпенсированного ацидоза – у 85,1% детей, при этом компенсированные и декомпенсированные изменения КОС встречались реже ($p=0,005$) в сравнении с 1 и 2 группами пациентов (табл.3.32).

Таблица 3.32

Степень компенсации ацидоза у детей 3 группы при поступлении в ОРИТ

Степень компенсации ацидоза	3 группа (n=47)	
	Абс.	%
Компенсированный ацидоз	4	8,5
Субкомпенсированный ацидоз	40	85,1*
Декомпенсированный ацидоз	3	6,4

*- $p<0,05$ при сравнении показателей в 3 группе.

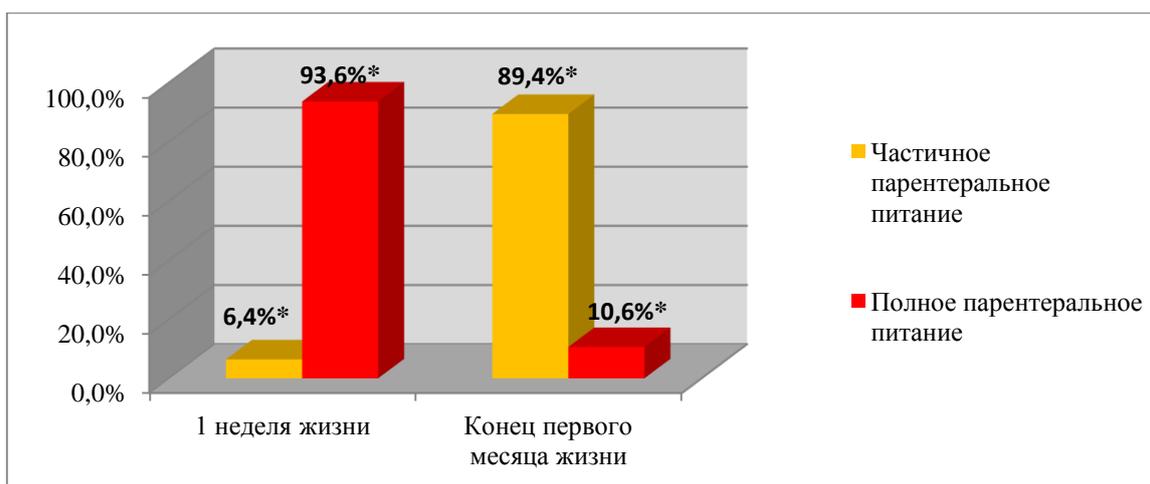
3.3.3. Характер питания пациентов 3 группы в неонатальном периоде

В связи с выраженной незрелостью желудочно-кишечного тракта и низкой толерантностью к энтеральной нагрузке все пациенты 3 группы находились на

парентеральном питании не только в раннем неонатальном периоде, но и в последующие 3-4 недели жизни. Первые 7 дней жизни характеризовались статистически значимым преобладанием полного парентерального введения нутриентов – 93,6% пациентов. К концу первого месяца жизни отмечено нарастание количества детей, получавших энтеральное питание в связи с увеличением степени зрелости гастроинтестинальной системы. Сохранение полного парентерального введения нутриентов к 4 неделе жизни у 10,6% пациентов было связано с глубокой недоношенностью на момент рождения, а также с безуспешными попытками начала энтерального питания в первый месяц жизни (рис.3.17.).

Рисунок 3.17.

Характер питания у детей 3 группы в неонатальном периоде



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей в 3 группе.

Энтеральное питание детей в 3 группе проводилось смесями, являющимися частичными или полными гидролизатами белка (в зависимости от момента рождения и толерантности к энтеральной нагрузке).

Анализ продолжительности полного парентерального питания, а также парентерального питания с низкой долей энтеральной нагрузки выявил достоверное ($p < 0,005$) преобладание исключительно парентерального введения нутриентов в первые 10 дней жизни (93,6%) с резким снижением количества детей, находящихся на полном парентеральном питании в период с 10 по 14 дни жизни (48,9%) и последующим уменьшением числа пациентов данной

категории к концу 1 месяца жизни. Пациенты, получавшие трофическое питание в первые 8-10 дней жизни составили 6,4%. Максимальное количество детей с низкой долей энтеральной нагрузки имело место к концу 2 недели жизни. Дальнейшее снижение данного показателя связано с расширением объема энтерального питания на фоне повышения зрелости желудочно-кишечного тракта в процессе постнатального онтогенеза (табл. 3.33.).

Таблица 3.33.

Длительность полного парентерального питания и частичного парентерального питания с низкой долей энтеральной нагрузки в 3 группе

Длительность	3 группа (n=47),%	
	Полное парентеральное питание	Парентеральное питание + трофическое питание
8-10 дней	93,6*	6,4*
10-14 дней	48,9*	51,1*
14-21 день	38,3*	19,1*
21-30 дней	10,7*	27,7*

*-p<0,05 при сравнении показателей в 3 группе.

3.3.4. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта пациентов 3 группы

В таблице 3.34. представлены особенности функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей в 3 группе.

Таблица 3.34.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей в 3 группе

Функциональное нарушение	3 группа (n=47)	
	Абс.	%
Гастроэзофагеальная регургитация	47	100
Дуоденогастральная регургитация	32	68,1
Снижение перистальтической активности кишечника	43	91,5
Повышение перистальтической активности кишечника	4	8,5
Запор	41	87,2

Согласно результатам УЗИ желудка, гастроэзофагеальная регургитация, имеющая место у 100% пациентов 3 группы, в 68,1% случаев сопровождалась дуоденогастральной регургитацией. Снижение перистальтической активности кишечника статистически значимо ($p=0,00002$) преобладавший у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель, способствовал замедленной эвакуации химуса и развитию запоров у 87,2% пациентов. Сопоставляя полученные результаты с данными 1 и 2 групп, следует отметить, что в 3 группе частота встречаемости, а также выраженность дисфункций гастроинтестинальной системы была максимальной.

Проведенное исследование показало, что по мере снижения гестационного возраста, имело место нарастание количества случаев снижения перистальтической активности кишечника. Согласно результатам статистического анализа, корреляция частоты развития функциональной патологии гастроинтестинальной системы и на момент рождения нарастала по мере снижения гестационного возраста и имела наибольшие значения у пациентов 3 группы. Исключением явилось повышение перистальтической активности кишечника, характеризующееся снижением силы корреляционной зависимости и наличием отрицательной корреляции данных показателей у детей 2 и 3 групп (табл. 3.35.).

Таблица 3.35.

Характеристика корреляционной зависимости гестационного возраста и характера функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в 3 группе

Функциональное нарушение	3 группа (n=47) Менее 29 недель гестации
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)
Дуоденогастральная регургитация	$r=0,62$, $p=0,0037$
Снижение перистальтической активности кишечника	$r=0,71$, $p=0,0005$
Повышение перистальтической активности кишечника	$r=0,25$, $p=0,008$
Запор	$r=0,67$, $p=0,0014$

Продолжительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в 3 группе была максимальной, с сохранением нарушений перистальтической активности как верхних, так и нижних отделов гастроинтестинальной системы с сочетанием нескольких нозологических форм к 2 и 3 месяцам жизни у 76,6% и 57,4% соответственно. Наибольший регресс ($p=0,0006$) данной патологии был отмечен в возрастном периоде от 2 до 3 месяцев жизни (табл. 3.36.).

Таблица 3.36.

Длительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей 3 группы

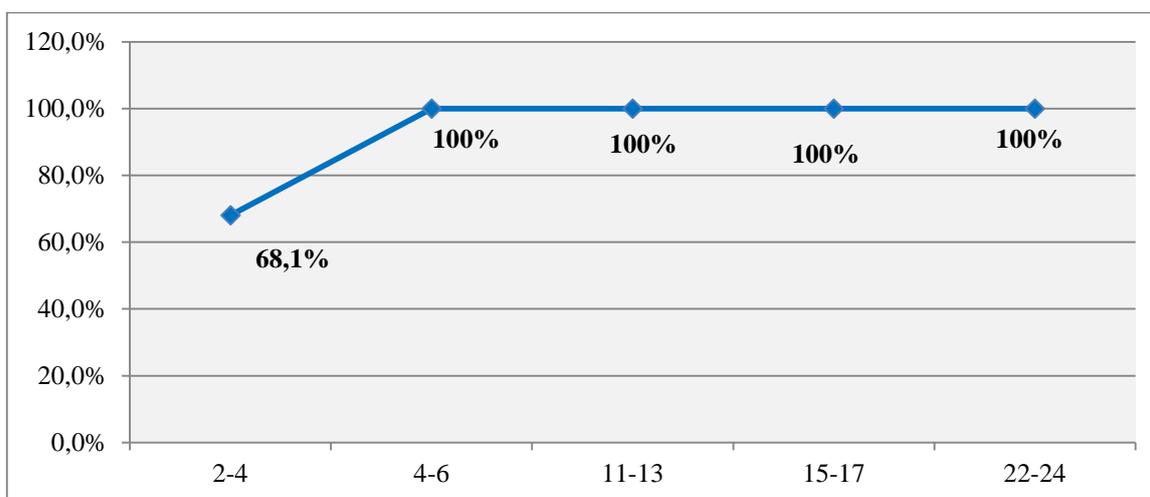
Функциональное нарушение	3 группа (n=47)							
	3 нед.-1 мес.		1-2 мес.		3 мес.		более 3 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гастроэзофагеальная регургитация	3	6,4*	18	38,3*	21	44,7*	5	10,6*
Дуоденогастральная регургитация	2	4,3	17	36,2*	11	23,4*	2	4,3
Запор	3	6,4*	22	46,8*	10	21,3*	6	12,8*

*- $p<0,05$ при сравнении показателей в 3 группе.

3.3.5. Показатели активности пепсина в ТБА у пациентов 3 группы

Из всех детей, включенных в исследование, пациенты 3 группы отличались наиболее ранней положительной реакцией на пепсин в ТБА. В возрасте 2-4 дня жизни клинически значимая активность пепсина в ТБА была зафиксирована у 68,1% детей. На 4-6 дни жизни 100% пациентов 3 группы имели микроаспирацию желудочного содержимого, при этом регресса количества пациентов с положительной реакцией на пепсин в ТБА к концу первого месяца жизни (характерного для недоношенных детей 1 и 2 групп) в данной группе отмечено не было, что связано с выраженной гестационной незрелостью и неблагоприятным антенатальным фоном, приводящим к более медленным темпам становления функциональной активности желудочно-кишечного тракта и антирефлюксных механизмов (рис. 3.18.).

Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого
в 3 группе



Критерием включения детей в 3 группу был уровень экстинкции в ТБА от 1,2 до 1,7, что соответствовало выраженной микроаспирации желудочного содержимого. Оценка динамики значений экстинкции в ТБА показала увеличение степени микроаспирации, о чем свидетельствовало нарастание активности пепсина в ТБА, к концу первого месяца жизни. Аналогичная динамика была выявлена в предыдущих двух группах, но в 3 группе отличием явилось статистически малозначимое увеличение экстинкции к 4-6 дням жизни с выраженным нарастанием активности пепсина в ТБА к 11-13 дням жизни, что сопровождалось увеличением количества детей с микроаспирацией. К 15-24 дням жизни значения экстинкции продолжали нарастать, что очевидно было связано с повышением выраженности центральных дисрегулирующих влияний, а также чувствительности к ним желудочно-кишечного тракта в процессе постнатального онтогенеза (табл. 3.37.).

Таблица 3.37.

Динамика значений экстинкции у пациентов 3 группы в неонатальном периоде

Экстинкция (M±So)					
Дни жизни	2-4	4-6	11-13	15-17	22-24
3 группа	1,263±0,027	1,275±0,031*	1,517±0,046*	1,592±0,018*	1,647±0,022*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей в 3 группе.

3.3.6. Характеристика неврологического статуса пациентов в 3 группе.

В неврологическом статусе у всех пациентов 3 группы имела место церебральная ишемия с достоверным ($p=0,005$) преобладанием церебральной ишемии III степени (87,2%), сопровождающейся у 100% пациентов синдромом угнетения ЦНС. Геморрагическое поражение ЦНС, представленное ВЖК различной степени тяжести, имело место у подавляющего большинства детей в 3 группе – в 91,5% случаев, при этом достоверно ($p=0,003$) чаще встречались ВЖК II степени (51,1%). В сравнении с 1 и 2 группой, отмечено уменьшение числа случаев ВЖК I степени (10,6%) ($p=0,005$) с нарастанием количества пациентов с ВЖК III и IV степени – 25,5% и 4,3% соответственно. Геморрагическое поражение головного мозга сопровождалось развитием гипертензионного синдрома у 89,4% детей 3 группы, из них наиболее неблагоприятный вариант течения внутричерепной гипертензии с необходимостью в повторных курсах амбулаторной и стационарной терапии имели 63,8% пациентов, что статистически значимо превышало соответствующий показатель в 1 и 2 группах (табл.3.38.).

Таблица 3.38.

Характеристика неврологического статуса у детей в 3 группе

Вид патологии	3 группа (n=47)	
	Абс.	%
Церебральная ишемия:	47	100
-II степени	6	12,8
-III степени	41	87,2

Продолжение таблицы 3.38.

ВЖК:	43	91,5
-I степени	5	10,6
-II степени	24	51,1
-III степени	12	25,5
-IV степени	2	4,3
ПВЛ	11	23,4

Согласно результатам статистического анализа, в 3 группе имела место сильная прямая корреляция между функциональных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и неврологической патологии, представленной церебральной ишемией с синдромом угнетения и геморрагическим поражением ЦНС с последующим развитием гипертензионного синдрома. Нарушение перистальтической активности нижних отделов гастроинтестинальной системы характеризовались наиболее сильной корреляцией с церебральной ишемией и синдромом угнетения ЦНС, сопровождающимся, в основном проценте случаев, вегето-висцеральными дисфункциями со снижением перистальтической активности кишечника. Сопоставляя полученные данные с результатами в 1 и 2 группах, следует отметить, что у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель, сила корреляционной зависимости неврологической патологии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта была максимальной (табл. 3.39.).

Таблица 3.39.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и характера неврологической патологии в 3 группе (n=47)

	Церебральная ишемия	ВЖК	ПВЛ
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)		
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,70 p=0,0005	r=0,59 p=0,001	r=0,58 p=0,0012
Дуоденогастральная регургитация	r=0,68 p=0,0009	r=0,52 p=0,0014	r=0,51 p=0,0015
Гипомоторная дискинезия кишечника	r=0,69 p=0,0009	r=0,39 p=0,0017	r=0,38 p=0,0019
Запор	r=0,70 p=0,0005	r=0,36 p=0,002	r=0,36 p=0,002

3.4. Пациенты без микроаспирации желудочного содержимого

3.4.1. Демографическая характеристика и данные анамнеза пациентов группы сравнения

Группу сравнения составили 97 детей (26,0%) с наименьшим уровнем экстинкции в ТБА - менее 0,3, не являющимся диагностически и прогностически значимым. Таким образом, формирование и последующее течение БЛД у пациентов данной группы проходило без негативного кислотно-пептического и детергентного влияния микроаспирации желудочного содержимого.

Таблица 3.40.

Распределение детей по гестационному возрасту со средними показателями массы тела и роста в группе сравнения

Срок гестации	Группа сравнения (n=97)				
	Количество детей		Средний гестационный возраст	Средняя масса тела	Средний рост
	Абс.	%			
<29 недель (подгруппа А)	19	19,6	27,9±0,6	1284±52	38,9±1,6
29-34 недели (подгруппа В)	31	31,9	32,7±1,9	1890±96	44,8±1,1
35-37 недель (подгруппа С)	22	22,7	36,2±0,6	2685±35	46,9±0,7
>37 недель (подгруппа D)	25	28,5	39,3±1,2	3420±110	52,4±1,5

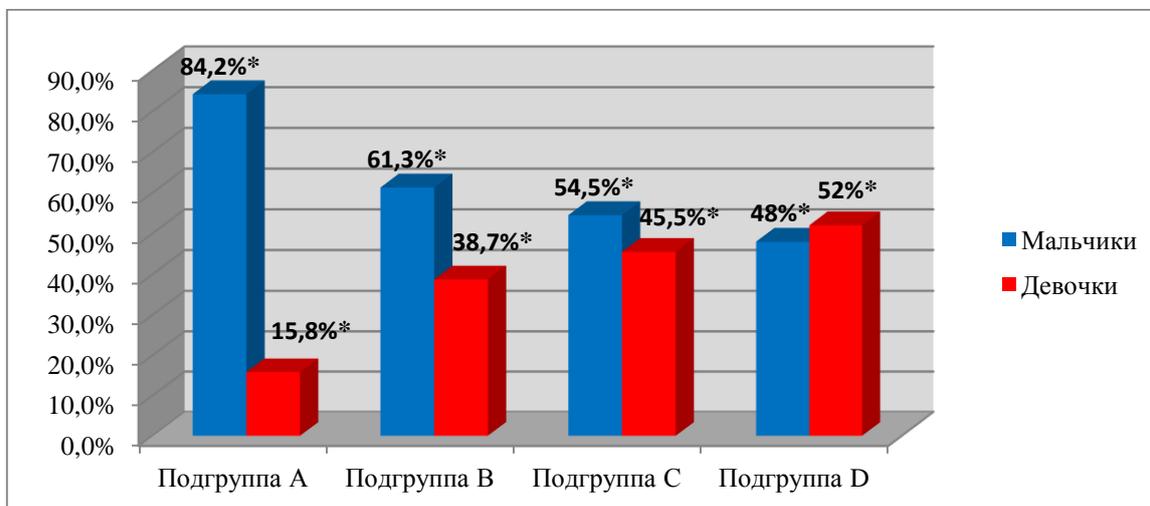
Согласно показателям, представленным в таблице 3.40., распределение детей по гестационному возрасту на момент рождения, а также средние показатели массы тела, роста для каждого в группе сравнения были эквивалентны соответствующим показателям в 1,2 и 3 группах пациентов.

Анализ особенностей полового состава в группе сравнения выявил наличие сильной обратной корреляционной зависимости между количеством мальчиков и гестационным возрастом: $r=-0,68$, $p<0,004$, со статистически значимым преобладанием мальчикову детей различного гестационного возраста, рожденных преждевременно, и достоверно ($p<0,005$) большим числом девочек в подгруппе, включающей доношенных детей (рис.3.19.). Полученные

данные соответствуют характеру соотношения полов в 1, 2 и 3 группах детей, включенных в исследование.

Рисунок 3.19.

Распределение детей по полу в группе сравнения



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

Средние значения массы и роста пациентов группы сравнения были эквивалентны соответствующим показателям у детей в 1, 2 и 3 группах с аналогичным гестационным возрастом при рождении.

Количество детей с ЗВУР в данной группе было минимальным ($p < 0,05$) и составило 7,2%, что очевидно связано с меньшим количеством и выраженностью действия неблагоприятных факторов антенатального периода, негативно влияющих на трофическую функцию плаценты.

Соматический, инфекционный и акушерско-гинекологический статус матерей в группе сравнения был более благополучным в сравнении с показателями во 2 и 3 группах, но не имел статистически значимых различий по ряду признаков с 1 группой. Пульмонологическая патология инфекционного генеза имела место у 19,6% матерей. Инфекция мочевыделительной системы встречалась у 13,4% женщин и была представлена исключительно хроническим пиелонефритом, обострение которого в период беременности развивалось у 9,3% матерей. Гинекологическая инфекционно-воспалительная патология,

включающая сальпингоофорит в анамнезе, бактериальный вагиноз, кольпит, в том числе кандидозной этиологии, выявлялась в 22,6% случаев. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) присутствовала у 24,7% матерей, патология сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь) – у 14,4% женщин, эндокринная патология (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит с гипо- и гиперфункцией щитовидной железы) – у 3,1% женщин. Случаев метаболических дисфункций вследствие антифосфолипидного синдрома выявлено не было.

Серологическое исследование показало наличие хламидийной инфекции в 6,2% случаев, микоплазмоза – в 3,1% случаев. Выделения антител к уреоплазмам зарегистрировано не было.

Частота цитомегаловирусной и герпетической инфекции у матерей группы сравнения, согласно результатам вирусологического исследования, не имела выраженного различия с показателями в 1 группе и составила 3,1% и 14,4% соответственно.

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 51,5% матерей, из них медицинское прерывание предыдущих беременностей имело место у 13,4% женщин, рождение недоношенных детей в анамнезе – в 6,2% случаев, антенатальная гибель плода – в 3,1% случаев. Самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки матерей группы сравнения не было. Наступлению настоящей беременности предшествовало бесплодие у 6,2% женщин, при этом все они воспользовались вспомогательными репродуктивными технологиями, представленными экстракорпоральным оплодотворением.

Беременность протекала патологично у всех матерей в группе сравнения. Гестоз встречался в 93,8% случаев. Преэклампсия с последующим экстренным оперативным родоразрешением имела место у 10,3% женщин. Угроза прерывания беременности в ранние сроки встречалась у 48,5% матерей с

отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (медицинские аборты, бесплодие, рождение недоношенных детей в анамнезе, аднексит) и выраженным токсикозом I половины на фоне инфекционной гинекологической и экстрагенитальной патологии, анемии.

Патологию интранатального периода, имевшую место в 76,4% случаев, составили: длительный безводный промежуток – 28,9%, слабость родовой деятельности – 6,2%, быстрые роды – 28,9%; у 12,4% женщин преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты послужила причиной экстренного оперативного родоразрешения с рождением недоношенных детей.

В группе сравнения, несмотря на преобладание самостоятельных родов (51,5%), количество операций кесарева сечения было достаточно высоким (48,5%), что соответствует общей тенденции в исследуемой совокупности детей, связанной с наличием разнообразных патологических факторов, выраженное негативное влияние которых делало невозможным физиологическое течение самостоятельных родов и создавало угрозу для жизни как матери, так и ребенка, в случае естественного родоразрешения.

3.4.2. Клинический статус и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов группы сравнения на момент включения в исследование

Результаты оценки состояния детей на момент рождения по шкале Апгар., соответствовали данным, полученным в 1, 2 и 3 группах. Таким образом, пациенты в группе сравнения и в основных исследуемых группах характеризовались аналогичным соотношением числа случаев среднетяжелой и тяжелой асфиксии при всех степенях гестационной зрелости. Отмечено достоверное ($p=0,0005$) преобладание тяжелой асфиксии во всех подгруппах со слабо выраженной положительной динамикой к 5 минуте жизни, заключающейся в увеличении количества баллов до 5 по шкале Апгар, что свидетельствовало о наличии асфиксии средней тяжести (табл. 3.41.).

Таблица 3.41.

Оценка по шкале Апгар в группе сравнения

	Подгруппа А (n=19),%		Подгруппа В (n=31),%		Подгруппа С (n=22),%		Подгруппа D (n=25),%	
	0-4 балла	5 баллов	0-4 балла	5 баллов	0-4 балла	5 баллов	0-4 балла	5 баллов
1 минута	84,2*	15,8*	80,6*	19,4*	72,7*■	27,3*■	72,7*■	27,3*■
5 минут	73,7*	26,3*	67,7*	32,3*	68,2*■	31,8*■	68,2*■	31,8*■

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения;

■ - нет достоверного различия между подгруппами.

Анализ динамики частоты встречаемости, представленных в таблице 3.45. этиологических факторов ДН, выявил нарастание количества негативных влияний при снижении гестационного возраста с максимальными значениями большинства данных показателей у детей подгрупп А и В (табл. 3.42.).

Таблица 3.42.

Аntenатальные и перинатальные факторы, способствующие развитию ДН
у детей группы сравнения

Фактор	Группа сравнения (n=97)							
	Подгруппа А(n=19),%		Подгруппа В (n=31),%		Подгруппа С (n=22),%		Подгруппа D (n=25),%	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Недоношенность	19	100	31	100	22	100	-	-
Внутриутробные инфекции:								
-пневмония	12	63,2*	24	77,4*	11	50*	9	36*
-сепсис	4	21,1*	13	41,9*	5	22,7*	4	16*
-вентрикулит	1	5,3*	4	12,9*	2	9,1*	-	-
Синдром мекониальной аспирации	-	-	-	-	-	-	4	16
Гиповолемический шок	-	-	4	12,9*	8	36,4*	-	-
Сахарный диабет у матери	-	-	-	-	1	4,5*	2	8*
Ателектазы	19	100*	23	74,2*	13	59,1*	5	20*
Пневмоторакс	4	21,1*	6	19,4*	3	13,6*	1	4*
Хориоамнионит	6	31,6*■	11	35,5*	7	31,8*■	5	20*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения;

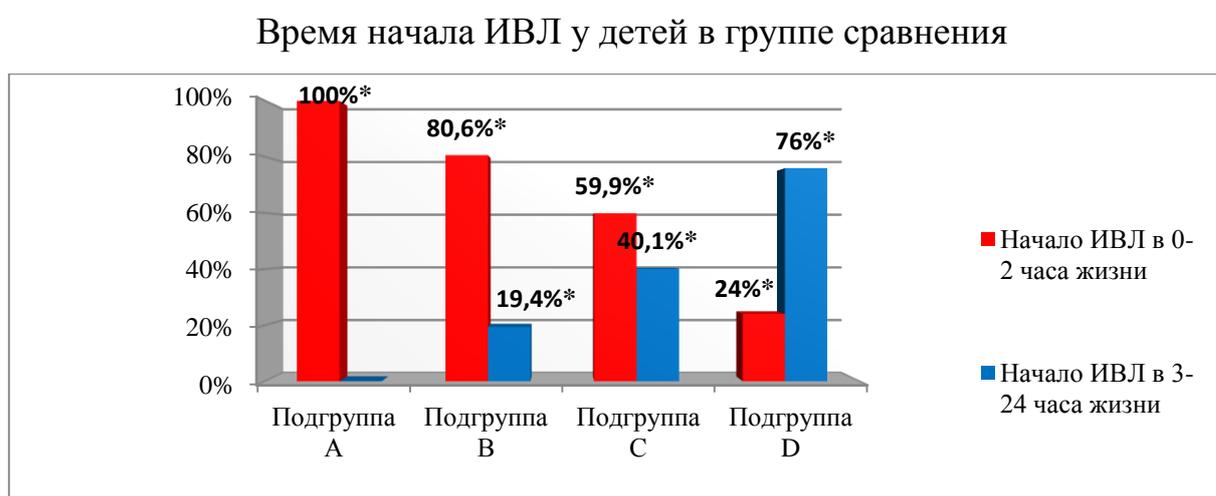
■ - нет достоверного различия между подгруппами.

В большинстве случаев имело место сочетание анатомо-функциональной незрелости недоношенных детей и разнообразных негативных влияний анте- и интранатального периодов, что усугубляло течение РДСН, создавая потребность в повышенных концентрациях кислорода и «жестких» режимах ИВЛ в процессе респираторной терапии.

Средний возраст пациентов группы сравнения при госпитализации в ОРИТ составил $2,67 \pm 1,38$ дней жизни.

Согласно результатам исследования, по мере снижения гестационного возраста нарастало количество детей, нуждавшихся в проведении ИВЛ в первые 0-2 часа жизни (рис.3.20.).

Рисунок 3.20.



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

Проведенный анализ рентгенографической семиотики в ранний неонатальный период у пациентов группы сравнения, в контексте взаимосвязи с гестационным возрастом, выявил тенденцию к развитию ателектазов при снижении гестационного возраста. Очагово-инfiltrативный компонент характеризовался максимальной степенью выраженности у детей в подгруппах А и В, что очевидно было связано с высоким количеством случаев врожденной пневмонии у данной категории пациентов (табл. 3.43.).

Рентгенографические данные у детей группы сравнения в ранний
неонатальный период

Характер изменений	Группа сравнения (n=97)			
	Подгруппа А(n=19), %	Подгруппа В (n=31), %	Подгруппа С (n=22), %	Подгруппа D (n=25), %
Воздушная бронхограмма	100*	87,1*	81,8*	60*
Усиление легочного рисунка	26,3*	32,3*	40,9*	68*
Расширение корней легких	21,1*	25,8*	22,7*	72*
Очаговые тени	63,2*	77,4*	50*	56*
Перибронхиальная инфильтрация	26,3*	80,6*	45,5*	48*
Ателектазы	89,5*	67,7*	59,1*	20*
Нечеткость сердечной тени и контуров диафрагмы	31,6*	74,2*	68,2*	44*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

Следует отметить, что очаговые тени, перибронхиальная инфильтрация, нечеткость сердечной тени и контуров диафрагмы вследствие инфекционно-воспалительного процесса, а также легочной гипертензии у детей в группе сравнения имели выраженный регресс на фоне проводимой антибактериальной, респираторной терапии и стабилизации гемодинамики.

Согласно результатам исследования КОС на момент поступления в ОРИТ, степень компенсации ацидоза была наибольшей в подгруппе D и составила 52,0% случаев, в остальных подгруппах на момент включения в исследование достоверно ($p < 0,0005$) чаще встречался субкомпенсированный ацидоз. Декомпенсированный ацидоз на фоне крайне тяжелого состояния детей и выраженной полисистемной патологии имел место в наименьшем количестве случаев во всех подгруппах (табл.3.44.).

Таблица 3.44.

Степень компенсации ацидоза у детей группы сравнения при поступлении в ОРИТ

Степень компенсации ацидоза	Группа сравнения (n=97)			
	Подгруппа А (n=19), %	Подгруппа В (n=31), %	Подгруппа С (n=22), %	Подгруппа D (n=25), %
Компенсированный ацидоз	10,5*	16,1*	27,3*	52*
Субкомпенсированный ацидоз	84,2*	64,5*	54,5*	36*
Декомпенсированный ацидоз	5,3*	19,4*	18,2*	12*

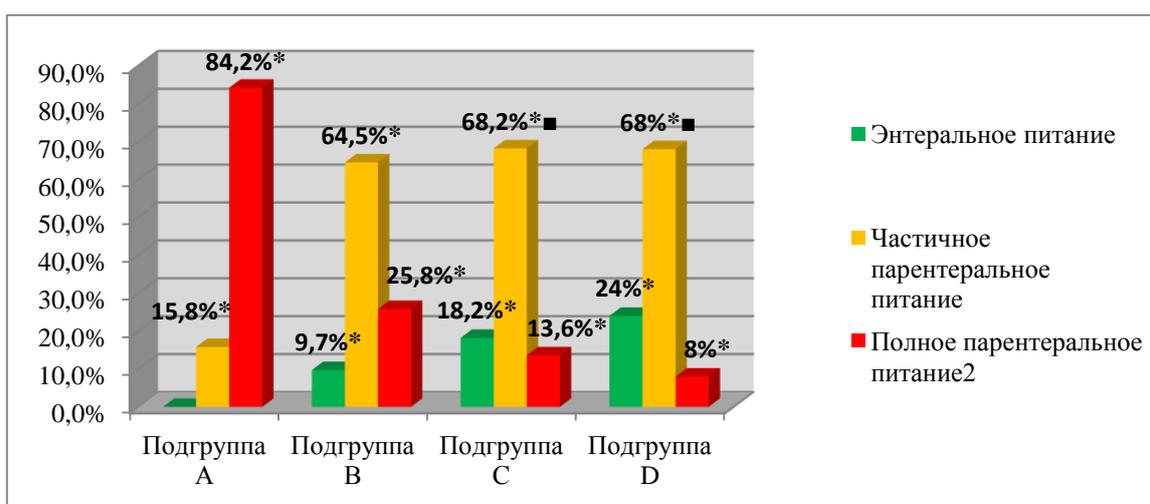
*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

3.4.3. Характер питания пациентов группы сравнения в неонатальном периоде

Распределение пациентов по степени энтеральной нагрузки в группе сравнения соответствовало данным у пациентов с аналогичными сроками гестации на момент рождения в основных 1, 2 и 3 группах исследования с нарастанием количества детей, находящихся на полном парентеральном питании в подгруппах, включающих недоношенных детей (рис. 3.21.).

Рисунок 3.21.

Характер питания у детей группы сравнения в неонатальном периоде



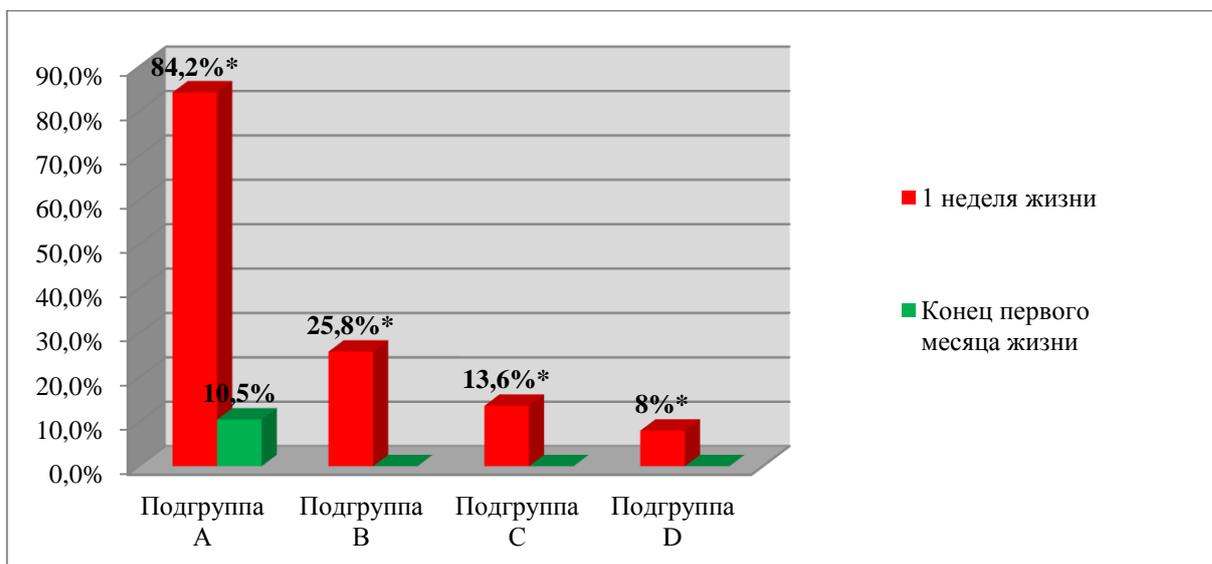
*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения;

■ - нет достоверного различия между подгруппами.

Динамика количества детей, получающих исключительно парентеральное введение нутриентов, отраженная на рисунке 3.22, свидетельствует о наличии максимальной продолжительности полного парентерального питания у глубоко недоношенных детей. При этом следует отметить, что все случаи длительного полного парентерального введения нутриентов или частичного парентерального питания с низкой долей энтеральной нагрузки, вплоть до конца первого месяца жизни, были связаны с безуспешными попытками начала или увеличения объема энтеральной нагрузки. В частности, это было связано с низкой толерантностью к энтеральному питанию на фоне гипоксического, инфекционного поражения желудочно-кишечного тракта, а также гестационной незрелости.

Рисунок 3.22.

Динамика количества детей, находящихся на полном парентеральном питании в группе сравнения



*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

В связи с влиянием характера питания и особенностей введения нутриентов в неонатальном периоде на постнатальный онтогенез системы органов пищеварения и становление функциональной активности желудочно-

кишечного тракта, нами была оценена продолжительность полного парентерального и трофического питания во всей обследованной совокупности детей, в том числе и в группе сравнения. Продолжительность данных типов питания нарастала по мере уменьшения на момент рождения и была наибольшей в подгруппе А (табл. 3.45.).

Таблица 3.45.

Длительность полного парентерального питания и частичного парентерального питания с низкой долей энтеральной нагрузки в группе сравнения

Длительность	Группа сравнения (n=97)							
	Подгруппа А(n=19), %		Подгруппа В (n=31), %		Подгруппа С (n=22), %		Подгруппа D (n=25), %	
	Полн. па-рент. пит.	Троф. пит.	Полн. па-рент. пит.	Троф. пит.	Полн. па-рент. пит.	Троф. пит.	Полн. па-рент. пит.	Троф. пит.
1-3 дня	-	-	16,1*	-	9,1*	13,6*	8	8*
4-7 дней	5,3*■	-	9,7*	9,7*	4,5*■	4,5*■	-	4*■
8-10 дней	10,5	26,3*	-	12,9*	-	-	-	-
11-14 дней	36,8	21,1*	-	6,5*	-	-	-	-
14-21 день	15,8	10,5	-	-	-	-	-	-
21-30 дней	15,8	5,3	-	-	-	-	-	-

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

■ - нет достоверного различия между подгруппами.

Энтеральное питание проводилось адаптированными молочными смесями, степень расщепления белка в которых зависела от гестационного возраста и выраженности патологии гастроинтестинального тракта гипоксического и инфекционно-воспалительного генеза.

3.4.4. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта пациентов группы сравнения

Группа сравнения характеризовалась меньшим количеством детей с гастроэзофагеальной и дуоденогастральной регургитацией, снижением перистальтической активности кишечника и запором. Последние два вида гастроинтестинальных дисфункций, несмотря на более низкую частоту

встречаемости, в ряде случаев не имели статистически значимого различия с аналогичными показателями в сходных по гестационному возрасту основных группах исследования. Повышение перистальтической активности кишечника встречалось достоверно ($p < 0,05$) чаще в группе сравнения (при сравнении с 1, 2 и 3 группами) (табл. 3.46.).

Таблица 3.46.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей в
группе сравнения

Вид патологии	Группа сравнения (n=97)			
	Подгруппа А(n=19), %	Подгруппа В (n=31), %	Подгруппа С (n=22), %	Подгруппа D (n=25), %
Гастроэзофагеальная регургитация	100*	51,6*	40,9*	28*
Дуоденогастральная регургитация	31,6*	19,4*	13,6*	8*
Снижение перистальтической активности кишечника	79*	64,5*	31,8*	20*
Повышение перистальтической активности кишечника	10,5*	16,1*	27,3*	36*
Запор	84,2*	80,7*	63,6*	32*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

Динамика количества детей с различными видами желудочно-кишечных дисфункций в зависимости от на момент рождения в группе сравнения соответствовала данным в 1, 2 и 3 группах. По мере снижения гестационного возраста отмечено уменьшение количества детей с повышением перистальтической активности кишечника и нарастание частоты снижения перистальтической активности кишечника с гастроэзофагеальной и дуоденогастральной регургитацией, запорами.

Как показали результаты статистического анализа, у пациентов группы сравнения имела место сильная прямая корреляция частоты развития функциональной гастроинтестинальной патологии и снижения гестационного

возраста. Прямая, нарастающая корреляция данных показателей была характерна для гастроэзофагеальной, дуоденогастральной регургитации, снижения перистальтической активности кишечника и запора. Количество пациентов с повышением перистальтической активности кишечника снижалось при снижении гестационного возраста, что свидетельствовало о наличии прямой корреляции между указанным видом гастроинтестинальных дисфункций и гестационным возрастом (табл. 3.47.).

Таблица 3.47.

Корреляция гестационного возраста и характера функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в группе сравнения

Функциональное нарушение	Группа сравнения (n=97)			
	Подгруппа А (n=19)	Подгруппа В (n=31)	Подгруппа С (n=22)	Подгруппа D (n=25)
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)			
Гастроэзофагеальная регургитация	r=0,24, p=0,045	r=0,52, p=0,008	r=0,54, p=0,0075	r=0,71, p=0,003
Дуоденогастральная регургитация	r=0,23, p=0,047	r=0,33, p=0,035	r=0,39, p=0,031	r=0,59, p=0,0062
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,30, p=0,039	r=0,44, p=0,02	r=0,63, p=0,004	r=0,70, p=0,003
Повышение перистальтической активности кишечника	r=0,52, p=0,008	r=-0,39, p=0,031	r=-0,42, p=0,026	r=-0,47, p=0,019
Запор	r=0,48, p=0,009	r=0,56, p=0,007	r=0,58, p=0,0067	r=0,64, p=0,0039

Длительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в группе сравнения была максимальной у детей с гестационным возрастом менее 29 недель в связи с выраженной анатомо-функциональной незрелостью и наличием множества патологических факторов, вызывающих развитие гастроэзофагеальных дисфункций вследствие нарушения центральных и периферических механизмов регуляции, а также прямого повреждающего действия на структурные компоненты кишечной стенки. При этом количество детей с гастроэзофагеальной и дуоденогастральной регургитацией к концу 1 –

началу 2 месяца жизни в подгруппе А возрастало, что соответствовало результатам, полученным при исследовании недоношенных детей в основных 1, 2 и 3 группах. Следует отметить, что дисфункции желудочно-кишечного тракта у пациентов в группе сравнения отличались меньшей продолжительностью ($p < 0,05$) с полным восстановлением адекватной функциональной активности гастроинтестинальной системы к концу 1 месяца жизни у основного числа детей в подгруппах В, С, D и к концу 2 месяца жизни в подгруппе А (табл. 3.48.).

Таблица 3.48.

Длительность течения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей группы сравнения

Функциональное нарушение	Группа сравнения (n=97)								
	Подгруппа А (n=19), %			Подгруппа В (n=31), %			Подгруппа С (n=22), %		Подгруппа D (n=25), %
	Продолжительность (месяцы)								
	<1	1-2	2-3	<1	1-2	2-3	<1	1-2	<1
Гастроэзофагеальная регургитация	26,3*	47,4*	26,3*	22,6*	16,1*	12,9*	31,8*	9,1*	28*
Дуоденогастральная регургитация	10,5*	21,1*	-	12,9*	6,5*	-	9,1*■	4,5*	8*■
Запор	36,8*	31,6*	15,8*	61,3*	12,9*	6,5*	40,9*	22,7*	32*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения;

■ - нет достоверного различия между подгруппами.

3.4.5. Показатели активности пепсина в ТБА у пациентов группы сравнения

Группа сравнения была представлена детьми с отсутствием диагностически и клинически значимой микроаспирации желудочного содержимого, о чем свидетельствовал уровень экстинкции в ТБЭ менее 0,3.

Сбор ТБА проводился, как и в предыдущих 1, 2 и 3 группах, спустя 2 часа после кормления в одно и то же время суток (с 11.00 до 11.30.). С целью

повышения степени достоверности полученных данных, несмотря на повторные отрицательные, либо диагностически незначимые результаты исследования ТБА на пепсин, уровень экстинкции определялся на всем протяжении первого месяца жизни по графику, применявшемуся в основных группах исследования - в 1, 3, 10, 14, 21 дни от момента поступления в ОРИТ. Уровень экстинкции менее 0,3 свидетельствовал об отсутствии микроаспирации на фоне функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Полученные значения экстинкции в группе сравнения не имели отношения к пепсину, и были связаны с белковыми компонентами ТБА с иной молекулярной массой, имеющими бронхолегочное происхождение. Регистрация определенных значений экстинкции, не превышающих 0,3, после первоначально отрицательных результатов были связаны с нарастанием концентрации белковых структур в ТБА на фоне особенностей функционального становления системы органов дыхания, давления в сосудах малого круга кровообращения и активности течения инфекционного процесса (табл. 3.49.).

Таблица 3.49.

Динамика значений экстинкции у пациентов группы сравнения в
неонатальном периоде

Экстинкция (M±So)					
Дни жизни	2-4	4-6	11-13	15-17	22-24
Подгруппы					
Подгруппа А	0,159±0,037	0,160±0,029*	0,161±0,017*	0,160±0,023	-
Подгруппа В	-	0,019±0,015*	0,120±0,047*	-	-
Подгруппа С	-	-	0,068±0,029*	-	-
Подгруппа D	-	-	-	-	-

*-p<0,05 при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

3.4.6. Характеристика неврологического статуса пациентов в группе сравнения

Характер и выраженность неврологической патологии у пациентов группы сравнения определялись особенностями течения беременности и гестационным

возрастом. Установлено, что дети в данной группе имели менее тяжелое гипоксическое, геморрагическое, травматическое, инфекционно-токсическое поражение ЦНС в сравнении с пациентами 1, 2 и 3 групп (табл. 3.50.).

Таблица 3.50.

Характеристика неврологического статуса у детей в группе сравнения

Вид патологии	Группа сравнения (n=97)			
	Подгруппа А(n=19), %	Подгруппа В (n=31), %	Подгруппа С (n=22), %	Подгруппа D (n=25), %
Церебральная ишемия:	100■	100■	100■	100■
-II степени	21,1*	38,7*	68,2*■	68*■
-III степени	78,9*	61,3*	31,8*■	32*■
ВЖК:	73,7*	54,8*	40,9*	-
-I степени	15,8*	29*	36,4*	-
-II степени	36,8*	16,1*	4,5*	-
-III степени	21,1*	9,7*	-	-
-IV степени	-	-	-	-
ПВЛ	15,8	-	-	-

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения;

■ - нет достоверного различия между подгруппами.

Как и в основных группах исследования, в группе сравнения у детей с гестационным возрастом 37-35 недель (подгруппа С) и доношенных детей (подгруппа D) достоверно ($p < 0,005$) преобладала церебральная ишемия II степени. В подгруппах А и В, включавших пациентов с гестационным возрастом менее 29 недель и 34-29 недель соответственно, основной процент случаев составила церебральная ишемия III степени. Синдром угнетения ЦНС сопровождал церебральную ишемию в достоверном ($p < 0,005$) большинстве случаев. Установлено, что частота случаев развития ликвородинамических нарушений с формированием синдрома внутричерепной гипертензии, а также геморрагического поражения ЦНС и степень его выраженности, нарастали по мере снижения на момент рождения. ПВЛ в группе сравнения имела место исключительно в подгруппе А.

Проведенный корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблицах 3.51., 3.52., 3.53., 3.54., выявил умеренное снижение силы корреляции между функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта и видом неврологической патологии в группе сравнения. При этом наименьшие значения коэффициента корреляции были характерны для подгрупп А и В, с нарастанием силы корреляционной зависимости у детей с большим гестационным возрастом. Согласно полученным результатам, во всех подгруппах группы сравнения отмечалась наиболее выраженная корреляция перистальтических дисфункций желудочно-кишечного с церебральной ишемией, сопровождающейся синдромом угнетения ЦНС.

Таблица 3.51.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и характера неврологической патологии в подгруппе А группы сравнения (n=19)

Функциональное нарушение	Церебральная ишемия	ВЖК	ПВЛ
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)		
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,69, p=0,0012	r=0,57, p=0,0015	r=0,42, p=0,0017
Дуоденогастральная регургитация	r=0,66, p=0,0014	r=0,50, p=0,0017	r=0,39, p=0,0018
Гипомоторная дискинезия кишечника	r=0,67, p=0,0012	r=0,39, p=0,0019	r=0,39, p=0,0018
Запор	r=0,70, p=0,001	r=0,31, p=0,0018	r=0,33, p=0,0019

Таблица 3.52.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и характера неврологической патологии в подгруппе В группы сравнения (n=31)

Функциональное нарушение	Церебральная ишемия	ВЖК
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)	
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,62, p=0,003	r=0,51, p=0,0039
Дуоденогастральная регургитация	r=0,61, p=0,0032	r=0,48, p=0,0041
Гипомоторная дискинезия кишечника	r=0,64, p=0,003	r=0,29, p=0,005
Запор	r=0,61, p=0,0032	r=0,22, p=0,0052

Таблица 3.53.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и характера неврологической патологии в подгруппе С группы сравнения (n=22)

	Церебральная ишемия	ВЖК
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)	
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,49, p=0,003	r=0,47, p=0,0029
Дуоденогастральная регургитация	r=0,43, p=0,0031	r=0,39, p=0,0036
Гипомоторная дискинезия кишечника	r=0,60, p=0,002	r=0,25, p=0,0039
Запор	r=0,55, p=0,0026	r=0,24, p=0,0039

Таблица 3.54.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и характера неврологической патологии в подгруппе D группы сравнения (n=25)

Функциональное нарушение	Церебральная ишемия
	Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,47, p=0,004
Дуоденогастральная регургитация	r=0,45, p=0,0043
Гипомоторная дискинезия кишечника	r=0,59, p=0,0037
Запор	r=0,48, p=0,0039

Таким образом, по мере снижения гестационного возраста, отмечено нарастание частоты выявления функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, тяжести сопутствующей неврологической патологии, что сопровождалось увеличением выраженности микроаспирации желудочного содержимого. Максимальные показатели экстинкции отмечены у детей с гестационным возрастом менее 29 недель. Выраженность микроаспирации у пациентов с гестационным возрастом 34 недели и менее прогрессировала в динамике с максимальной активностью пепсина к 22-24 дням жизни. Динамика изменения активности пепсина у детей с гестационным возрастом 35 недель и более имела волнообразный характер с максимальной активностью пепсина к 11-17 дням жизни с последующим снижением к концу первого месяца жизни.

Глава IV

Особенности течения и исходов БЛД у детей с различной степенью микроаспирации желудочного содержимого

4.1. Бронхолегочная дисплазия у детей с легкой степенью микроаспирации желудочного содержимого.

В исследуемой совокупности детей с микроаспирацией желудочного содержимого определялось количество пациентов, сформировавших БЛД, а также детально анализировались динамика развития и характер течения БЛД.

В 1 группе БЛД сформировалась у 12 (27,3%) пациентов. В подгруппе 1А было 9 детей с БЛД (42,8%), что достоверно ($p < 0,05$) превышало соответствующий показатель в подгруппе 1В - 3 ребенка (13%). Среднетяжелое течение БЛД имело место у всех доношенных детей 1 группы, тогда как у пациентов с гестационным возрастом 35-37 недель достоверно ($p < 0,05$) преобладало легкое течение БЛД (табл.4.1.).

Таблица 4.1.

Характеристика формы и тяжести течения БЛД у детей в 1 группе

Форма и тяжесть течения БЛД	Подгруппа 1А (n=9)		Подгруппа 1В (n=3)	
	Абс.	%	Абс.	%
Классическая БЛД недоношенных.	9	42,8	-	-
Из них:				
-легкая;	7	33,3	-	-
-средней тяжести.	2	9,5	-	-
БЛД доношенных.	-	-	3	13
Из них:				
-средней тяжести.	-	-	3	13

В процессе настоящего исследования нами был проведен анализ тяжести течения сформировавшейся БЛД в контексте взаимосвязи с определённым ранее уровнем активности пепсина в ТБА (табл. 4.2.).

Таблица 4.2.

Максимальный уровень активности пепсина у детей с различной тяжестью течения БЛД в 1 группе

Тяжесть течения БЛД	1 группа (n=12)	
	Подгруппа 1А (n=9)	Подгруппа 1В (n=3)
	Экстинкция (M±So)	
Легкое течение БЛД	0,497±0,016	-
Среднетяжелое течение БЛД	0,535±0,028*	0,483±0,006*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Согласно полученным результатам, значения экстинкции увеличивались прямо пропорционально нарастанию степени тяжести БЛД. В 1 группе, эта закономерность была представлена большей экстинкцией и, соответственно, активностью пепсина, у детей со среднетяжелым течением БЛД.

Подгруппа 1В, характеризовалась достоверно ($p < 0,05$) большей активностью пепсина в ТБА как в случае легкого течения БЛД, так и у детей с БЛД средней тяжести, что было связано с выраженными моторно-эвакуаторными нарушениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта вследствие незрелости и разнообразной сочетанной патологии.

Рентгенографическая семиотика на этапе сформировавшейся БЛД, на втором месяце жизни, у детей 1 группы представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Рентгенографическая семиотика БЛД у детей 1 группы

Изменения на рентгенограмме	Подгруппа 1А (n=9)		Подгруппа 1В (n=3)
	Легкое течение БЛД (n=7)	Среднетяжелое течение БЛД (n=3)	Среднетяжелое течение БЛД (n=3)
	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)
Интерстициальные изменения	4(57,1)	3(100)	3(100)
Гиперинфляция	2(28,6)	3(100)	3(100)
Участки повышенной прозрачности	5(71,4)	3(100)	3(100)

Продолжение таблицы 4.3.

Буллы	0	0	0
Фокусы пневмофиброза:	0	3(100)	3(100)
-локальные	0	0	0
-диффузные			
Ателектазы	0	1(33,3)	1(33,3)
Обеднение сосудистого рисунка на периферии легочных полей	0	3(100)	3(100)
Расширение корней легких	0	3(100)	3(100)
Кардиомегалия	0	1(33,3)	1(33,3)
Тимомегалия	2(28,6)	1(33,3)	1(33,3)
Плевральный выпот	0	0	0

Согласно результатам рентгенографии органов грудной клетки в динамике в течение первого месяца жизни, стандартные морфологические стадии развития БЛД (по Northway, 1967) были отмечены у доношенных пациентов и у детей с гестационным возрастом 35-37 недель, сформировавших классическую БЛД средней тяжести. Следует отметить, что преждевременно рожденные пациенты характеризовались преимущественно диффузными изменениями на рентгенограмме, представленными интерстициальным отеком. Дети подгруппы 1А, развившие классическую БЛД недоношенных легкого течения, не имели четкой стадийности и к моменту постановки соответствующего диагноза динамика рентгенологической картины заключалась преимущественно в уменьшении интерстициального отека, повышении прозрачности, гиперинфляции и появлении вздутия грудной клетки с отсутствием локальных изменений.

В процессе настоящего исследования была оценена длительность ИВЛ и дальнейшей кислородотерапии в исследуемой группе детей. Анализ данных показателей в 1 группе выявил нарастание продолжительности респираторной терапии и потребности в дотации кислорода в зависимости от уровня экстинкции и, соответственно тяжести течения.

Таблица 4.4.

Зависимость тяжести течения БЛД от длительности ИВЛ, последующей кислородотерапии и уровня экстинкции у детей 1 группы, развивших БЛД

	Подгруппа 1А (n=9)		Подгруппа 1В (n=3)
	Легкое течение БЛД (n=7)	Среднетяжелое течение БЛД (n=2)	Среднетяжелое течение БЛД (n=3)
	экстинкция (M±So) 0,497±0,016♦	экстинкция(M±So) 0,535±0,028*♦	экстинкция(M±So) 0,483±0,006*
Продолжительность ИВЛ, дни (M±So)	18,31±5,56♦	23,72±6,48*♦	26,19±7,33*
Продолжительность последующей кислородотерапии, дни (M±So)	29,74±9,16♦	41,35±10,62*♦	56,42±12,73*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В;

♦ - $p < 0,05$ при сравнении показателей при легком и среднетяжелом течении БЛД.

Согласно данным, представленным в таблице 4.4., продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии у доношенных детей со среднетяжелым течением БЛД достоверно ($p < 0,05$) превышали соответствующие показатели при БЛД средней тяжести у недоношенных детей 1 группы, несмотря на более высокую активность пепсина в ТБА у гестационно незрелых пациентов.

В связи с влиянием характера микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей на особенности течения бронхолегочной патологии, нами проанализирована микрофлора, выделенная из ТБА в первый месяц жизни. Выявлена контаминация дыхательных путей как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами, а также грибковой флорой. Кандидоз слизистой оболочки верхних дыхательных путей встречался достаточно часто, что может быть связано с более интенсивной антибактериальной терапией у данной категории пациентов (табл. 4.5.).

Спектр микрофлоры, выделенной из ТБА в неонатальном периоде
у детей с БЛД в 1 группе

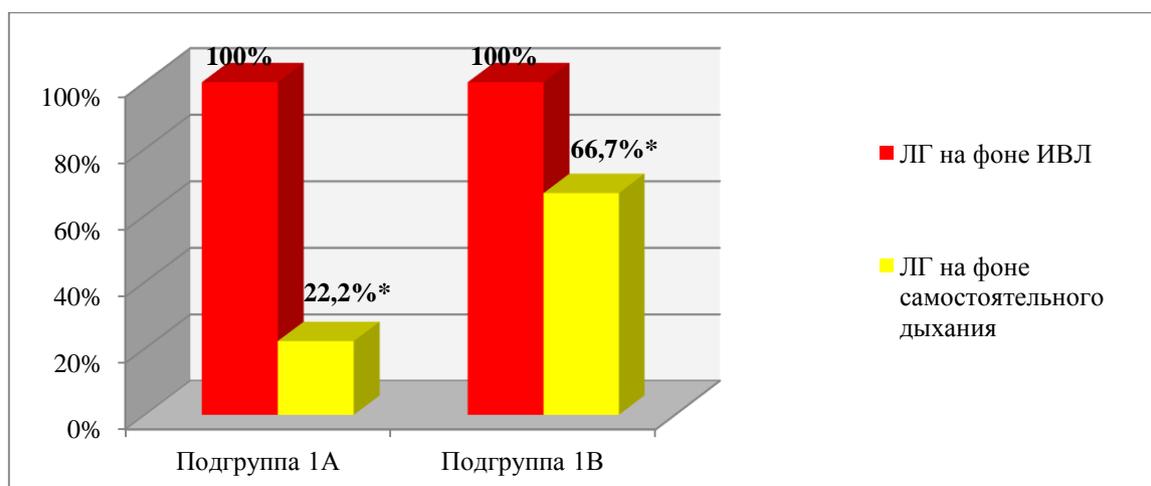
Вид микроорганизма	Подгруппа 1А (n=9),%	Подгруппа 1В (n=3),%
Staphylococcus epidermidis	11,1*	66,7*
Staphylococcus aureus	-	33,3
Enterobacter	11,1*	33,3*
Pseudomonas aeruginosae	55,6	-
Klebsiella pneumonia	44,4*	66,7*
Enterococcus faecium	22,2	-
Candida albicans	55,6*	100*
Candida krusei	11,1	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Проведенное доплер-эхокардиографическое исследование на фоне ИВЛ выявило наличие легочной гипертензии (ЛГ) у всех детей, сформировавших БЛД. После прекращения респираторной терапии в конце первого месяца жизни, ЛГ имела место у 22,2% детей с БЛД в подгруппе 1А и у 66,7% детей с БЛД в подгруппе 1В (рис.4.1.). В обеих подгруппах сохранение ЛГ на фоне самостоятельного дыхания было характерно для среднетяжелого течения БЛД.

Рисунок 4.1.

Количество случаев ЛГ у детей с БЛД на фоне и после окончания в 1
группе



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

В связи с гемодинамическим влиянием ОАП на формирование и характер течения БЛД посредством значимой пролонгации и нарастания ЛГ, мы определили количество детей с персистированием данной фетальной коммуникации. В 1 группе ОАП имел место исключительно у детей с гестационным возрастом 37-35 недель на момент рождения в 4,5% случаев. После прекращения ИВЛ у всех детей с ОАП было отмечено закрытие артериального протока в течение последующих 1-2 месяцев жизни, при этом, согласно результатам доплер-эхо-кардиографии в данном периоде, гемодинамически ОАП был незначим, что определяло низкую степень его влияния на процессы бронходиспластической трансформации и фиброза легких.

Отдельное внимание в нашем исследовании было уделено ретинопатии, как коморбидной патологии у детей с БЛД. Нами была проанализирована частота развития ретинопатии в зависимости от степени микроаспирации и гестационного возраста на момент рождения, как во всей изучаемой совокупности пациентов, так и непосредственно у детей с БЛД. Ретинопатия, учитывая патогенетические особенности развития, имела место только у детей, рожденных преждевременно с увеличением частоты встречаемости данной нозологии пропорционально снижению гестационной зрелости на момент рождения. В первой группе имела место ретинопатия I степени, составившая 33,3% случаев.

Катамнестическое наблюдение на протяжении последующих 3 лет жизни позволило оценить возрастные особенности течения БЛД у изучаемой категории детей. Диагноз обострения БЛД устанавливался при усилении бронхиальной обструкции, развитии острой ДН с ухудшением рентгенологических данных, показателей пульсоксиметрии и результатов общеклинических методов исследования.

Таблица 4.6.

Возрастные особенности характера течения БЛД у детей в 1 группе

Показатель \ Возраст	Подгруппа 1А (n=9)			Подгруппа 1В (n=3)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Количество обострений (M±So)	3,8±1,4 *	2,4±1,2	1,2±0,5	4,7±1,9*	2,5±1,3	1,3±0,3
Количество госпитализаций (M±So)	2,4±0,7 *	1,2±0,6*	-	3,1±1,2*	2,5±1,3*	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Таблица 4.7.

Возрастная динамика тяжести течения БЛД у детей в 1 группе

Показатель \ Возраст	Подгруппа 1А (n=9)			Подгруппа 1В (n=3)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Легкое течение БЛД, %	33,3	42,8*	42,8*	-	8,7*	13,0*
Среднетяжелое течение БЛД, %	9,5*	-	-	13,0*	4,3	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Согласно полученным данным, представленным в таблицах 4.6. и 4.7., имело место регрессирующее течение БЛД, о чем свидетельствовало уменьшение частоты обострений с менее выраженным синдромом бронхиальной обструкции и, как следствие, снижением количества случаев госпитализации. Доношенные дети характеризовались достоверно ($p < 0,05$) большим числом обострений, в том числе требовавших стационарного лечения, на первом году жизни в сравнении с пациентами, рожденными в сроке гестации 37-35 недель. Последующие два года жизни не имели статистически значимого различия между подгруппами 1А и 1В в количестве обострений БЛД, но число случаев госпитализаций в подгруппе 1В превышало соответствующий показатель подгруппы 1А, что связано с более тяжелым течением обострений при БЛД доношенных детей.

Выявлена обратная корреляционная зависимость между тяжестью течения БЛД и возрастом ребенка, наиболее выраженная в подгруппе 1А: $r = -0,64$,

$p=0,001$ (в подгруппе 1В: $r=-0,45$, $p=0,003$). Так, в подгруппе 1В из 13,0% детей, страдавших БЛД средней тяжести, на втором году жизни у 8,7% пациентов среднетяжелое течение БЛД сменилось легким, а к третьему году жизни все, страдающие БЛД дети подгруппы 1В имели легкое течение данной патологии. В подгруппе 1А регресс тяжести течения БЛД был статистически более значим ($p=0,001$), и к двум годам все пациенты характеризовались легким течением БЛД. Полученные данные согласуются с результатами исследования Овсянникова Д.Ю. (2010), установившего уменьшение тяжести течения БЛД у детей после первого года жизни, на фоне постнатального структурно-функционального созревания бронхолегочной системы [133].

Иницирующим фактором обострений БЛД с повторяющимися эпизодами бронхообструктивного синдрома являлись, как правило, острые респираторные заболевания вирусной этиологии с последующим присоединением бактериальной инфекции. На первом году жизни у 2 детей в подгруппе 1А и у 1 ребенка в подгруппе 1В имели место пневмонии.

Обострение БЛД сопровождалось сероконверсией к хламидиям, микоплазмам, ЦМВ, ВПГ I и II типов достоверно ($p<0,05$) в большем количестве случаев у детей подгруппы 1А (рис.4.2., 4.3.).

Рисунок 4.2.

Серологический статус детей с БЛД при обострении БЛД в подгруппе 1А

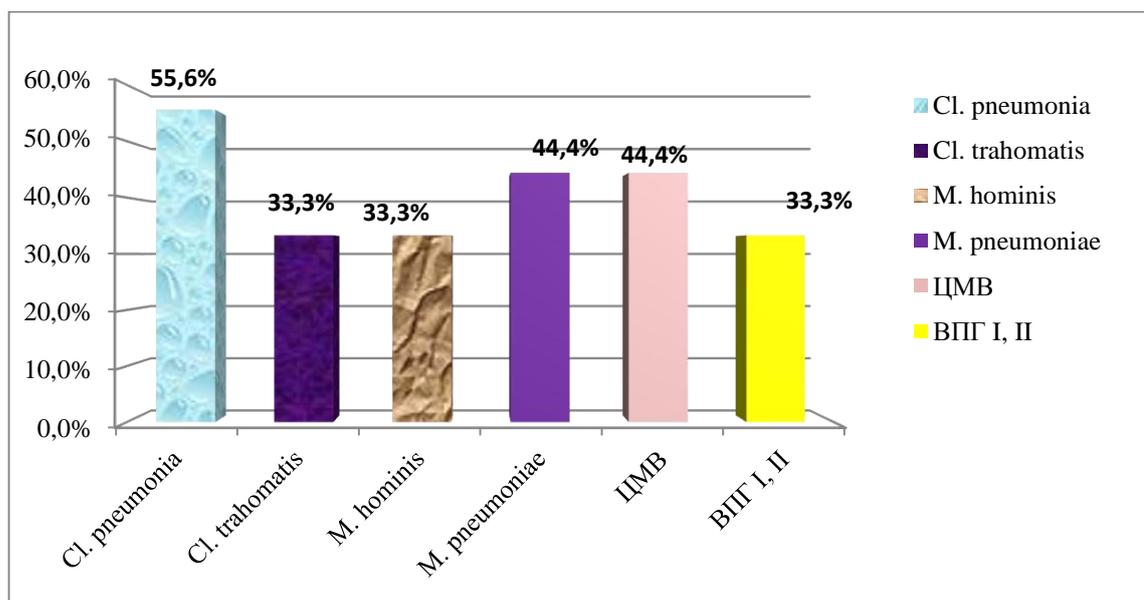


Рисунок 4.3.

Серологический статус детей с БЛД при обострении БЛД в подгруппе 1В

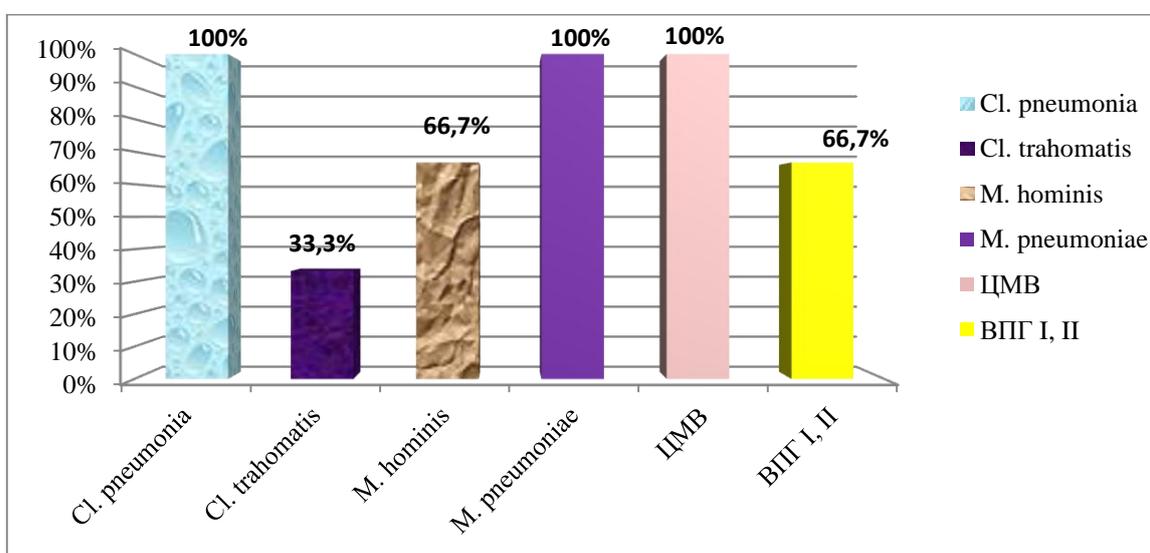


Таблица 4.8.

Исходы БЛД к 3 году жизни у детей с БЛД в 1 группе

	1 группа (n=12)		
	Подгруппа 1А (n=9),%		Подгруппа 1В (n=3),%
	Легкое течение БЛД (n=7)	Среднетяжелое течение БЛД (n=2)	Среднетяжелое течение БЛД (n=3)
Повторные эпизоды обструктивного бронхита	33,3	-	66,7
Бронхиальная астма	11,1	22,2*	33,3*
Локальный пневмосклероз	-	-	33,3
Клиническое выздоровление	44,4	-	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Согласно результатам катamnестического наблюдения, представленным в таблице 4.8., в подгруппе 1А у детей с первоначально легким течением БЛД к 3 годам жизни имело место клиническое выздоровление в 44,4% случаев. В данной подгруппе БЛД средней тяжести в возрасте старше 1 года жизни трансформировалась в БЛД легкого течения с повторными эпизодами бронхообструктивного синдрома на фоне острой респираторной инфекции.

Повторные эпизоды бронхообструктивного синдрома имели место у 55,5% детей подгруппы 1А, на фоне которого к 3 годам жизни у 11,1% пациентов и легким течением БЛД и 22,2% со среднетяжелым течением БЛД сформировалась атопическая БА. Очаговых фиброзных изменений на рентгенограммах у детей подгруппы 1А выявлено не было, что может указывать на меньшую активность фибропластических процессов и более выраженные процессы репарации после воспаления инфекционного и аспирационного генеза у пациентов с гестационным возрастом 35-37 недель.

В подгруппе 1В пациенты с БЛД средней тяжести, несмотря на регресс клинической симптоматики и фиброзно-пролиферативных процессов в ткани легких, к концу 3 года жизни характеризовались наличием повторных эпизодов обструктивного бронхита (66,7%), формированием атопической БА (33,3%), локальных участков пневмосклероза (33,3%) - данная патология присутствовала у детей с менее выраженным регрессом клинических проявлений БЛД и сохранением среднетяжелого течения БЛД на втором году жизни. В исходе среднетяжелого течения БЛД в подгруппе 1В случаев клинического выздоровления не было.

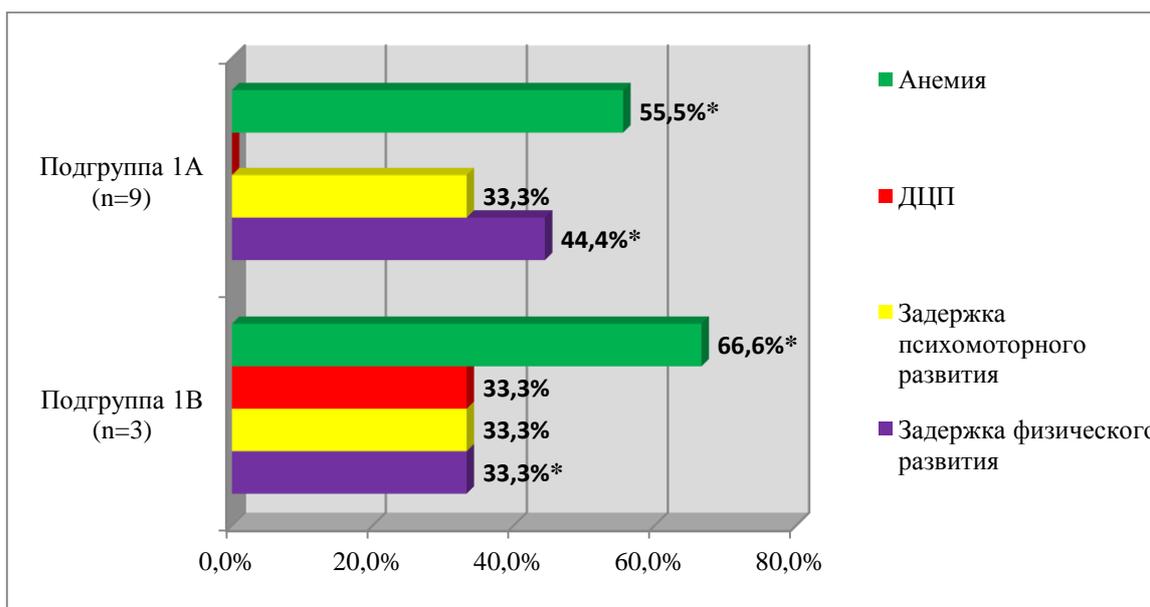
Следует отметить, что случаев хронического бронхита в 1 группе зафиксировано не было, а у всех пациентов, развивших атопическую БА, был отягощен семейный аллергологический анамнез с наличием случаев атопической БА у родственников. Это обстоятельство подтверждает то, что в основе формирования БА лежит генетически детерминируемые структурно-функциональные особенности бронхолегочной системы и атопическая направленность иммунных процессов. Можно предположить, что действующие при БЛД патологические механизмы, инициирующие бронхообструктивный синдром, создают благоприятные условия для реализации генетической программы развития атопической пульмонологической патологии.

Помимо заболеваний бронхолегочной системы к 3 годам жизни у обследованных детей имела место коморбидная патология, связанная с

полисистемностью действия негативных факторов, определяемых наличием БЛД и представленная в первой группе задержкой физического, психомоторного развития, анемией (рис. 4.4.).

Рисунок 4.4.

Катамнестическая оценка коморбидной патологии у детей с БЛД в 1 группе в возрасте 3 года



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 1А и 1В.

Согласно данным, представленным на рисунке 4.3, в подгруппе 1А достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась задержка физического развития, что очевидно связано с гестационной незрелостью на момент рождения. В подгруппе 1В в структуре коморбидной патологии преобладала анемия, в отличие от подгруппы 1А, имел место 1 случай детского церебрального паралича (ДЦП).

4.2. Бронхолегочная дисплазия у детей со средней степенью микроаспирации желудочного содержимого

Проведенное исследование показало, что в подгруппе 2А (недоношенные дети) БЛД развилась у 51 пациента – 47,2%. В подгруппе 2В (доношенные дети) из 77 детей с микроаспирацией желудочного содержимого, БЛД сформировалась у 7 детей (9,1%). В целом, во 2 группе БЛД имела место у

31,4% детей, что достоверно ($p < 0,05$) выше соответствующего показателя в 1 группе, составившего 27,3%.

Анализ тяжести течения БЛД во 2 группе (табл. 4.9.) установил статистически значимое преобладание среднетяжелого течения БЛД: такв подгруппе 2А среднетяжелое течение БЛД у 25,9% детей достоверно ($p < 0,05$) преобладало над легким, составившим 18,5%, в подгруппе 2В БЛД средней тяжести имела место у 6,5% пациентов. Отмечено появление случаев тяжелого течения БЛД: 2,8% в подгруппе 2А и 2,6% в подгруппе 2В. Полученные данные соответствуют прогнозируемому характеру течения бронхолегочной патологии с достоверно большим количеством случаев БЛД средней тяжести при уровне экстинкции в ТБА, находящемся в пределах от 0,8 до 1,2.

Таблица 4.9.

Характеристика формы и тяжести течения БЛД у детей 2 группы

Форма и тяжесть течения БЛД	2 группа (n=185)			
	Подгруппа 2А (n=108)		Подгруппа 2В (n=77)	
	Абс.	%	Абс.	%
Классическая БЛД недоношенных:				
-легкая	51	47,2	-	-
-средней тяжести	20	18,5	-	-
-тяжелая	28	25,9	-	-
БЛД доношенных:				
-средней тяжести	3	2,8	-	-
-тяжелая	-	-	7	9,1
	-	-	5	6,5
	-	-	2	2,6

Результаты исследования тяжести течения БЛД в зависимости от установленного на первом месяце жизни максимального уровня активности пепсина в ТБА представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10.

Максимальный уровень активности пепсина у детей с различной тяжестью течения БЛД во 2 группе

Тяжесть течения БЛД	Подгруппа 2А (n=51)	Подгруппа 2В (n=7)
	Экстинкция (M±So)	
Легкое течение БЛД	0,974±0,014	-
Среднетяжелое течение БЛД	1,082±0,021*	0,993±0,012*
Тяжелое течение БЛД	1,128±0,016*	1,117±0,004*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Как видно из приведенных в таблице 4.11. данных, БЛД средней тяжести у пациентов 2 группы отличалась достоверно ($p < 0,05$) более высокими показателями активности пепсина в ТБА на первом месяце жизни по сравнению с легкой БЛД. Наибольшие средние значения экстинкции зафиксированы у детей, развивших тяжелую форму БЛД. Таким образом, БЛД среднетяжелого и тяжелого течения развивалась на фоне более интенсивного действия кислотно-пептических факторов на структурные компоненты трахеобронхиального дерева.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки у детей 2 группы в динамике выявило нарастание выраженности процессов фиброза легких, о чем свидетельствовало увеличение количества пациентов с фокусами пневмофиброза (расположение которых стало носить диффузный характер), мозаично чередующихся с участками гиперинфляции, появление эмфиземы, булл, плеврального выпота (при тяжелой форме БЛД).

Наше исследование показало, что при одинаковых степенях тяжести БЛД в 1 и 2 группах, рентгенографическая картина имела различия, заключающиеся в большей интенсивности фиброза легких у пациентов 2 группы, с наличием, в ряде случаев, диффузных участков пневмофиброза при БЛД средней тяжести и выраженной перибронхиальной, периваскулярной инфильтрации с расширением корней легких при легкой форме БЛД. Стадийность на этапе

формирования БЛД была отмечена практически у всех пациентов во 2 группе. Особенности данного этапа явились преобладание экссудативно-инфильтративных изменений, с ранним формированием фокусов пневмофиброза (табл.4.11.).

Таблица 4.11.

Рентгенографическая семиотика БЛД у детей 2 группы

Изменения на рентгенограмме	Подгруппа 2А (n=51)			Подгруппа 2В (n=7)	
	Легкое течение БЛД (n=20)	Средне-тяжелое течение БЛД (n=28)	Тяжелое течение БЛД (n=3)	Средне-тяжелое течение БЛД (n=5)	Тяжелое течение БЛД (n=2)
	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)
Интерстициальные изменения	5(25)	28(100)	3(100)	5(100)	2(100)
Гиперинфляция	8(40)	24(85,7)	3(100)	5(100)	2(100)
Участки повышенной прозрачности	11(55,5)	28(100)	3(100)	5(100)	2(100)
Буллы	0	0	2(66,7)	0	1(50)
Фокусы пневмофиброза: -локальные -диффузные	0 0	28(100) 0	0 3(100)	5(100) 0	0 2(100)
Транспульмональные тяжи	0	11(39,3)	3(100)	2(40)	2(100)
Ателектазы	0	15(53,6)	3(100)	2(40)	2(100)
Обеднение сосудистого рисунка на периферии легочных полей	0	28(100)	3(100)	5(100)	2(100)
Расширение корней легких	4(20)	28(100)	3(100)	5(100)	2(100)
Кардиомегалия	0	7(25)	3(100)	1(20)	1(50)
Тимомегалия	3(15)	13(46,4)	2(66,7)	2(40)	1(50)
Плевральный выпот	0	0	1(33,3)	0	2(100)

Изучение длительности ИВЛ и последующей кислородотерапии в аспекте тяжести течения БЛД и уровня экстинкции во 2 группе выявили, что увеличение значений экстинкции, пропорционально нарастанию тяжести течения БЛД с максимальным уровнем активности пепсина в ТБА у

недоношенных детей, сопровождалось нарастанием продолжительности ИВЛ и кислородотерапии не только в подгруппе 2А, но и в подгруппе 2В. Длительность респираторной терапии и дотации кислорода при одинаковой тяжести течения БЛД была достоверно ($p < 0,05$) выше у пациентов подгруппы 2А в сравнении с подгруппой 2В, что не наблюдалось в 1 группе, где продолжительность ИВЛ и кислородотерапии статистически значимо преобладали в подгруппе 1В несмотря на более высокую активность пепсина в ТБА у недоношенных детей подгруппы 1А. Полученные результаты, вероятно, связаны как с более выраженной микроаспирацией, так и с угнетением репаративных возможностей у детей с гестационным возрастом 29-34 недели вследствие крайне неблагоприятного течения антенатального периода (табл.4.12., 4.13.).

Таблица 4.12.

Зависимость тяжести течения БЛД от длительности ИВЛ, последующей кислородотерапии и уровня экстинкции у детей подгруппы 2А, развивших БЛД

	Подгруппа 2А (n=51)		
	Легкое течение БЛД (n=20)	Среднетяжелое течение БЛД (n=28)	Тяжелое течение БЛД (n=3)
	экстинкция(M±So) 0,974±0,014*	экстинкция(M±So) 1,082±0,021*	экстинкция(M±So) 1,128±0,016*
Продолжительность ИВЛ, дни (M±So)	20,31±9,56*	29,72±11,35*	40,19±12,95*
Продолжительность последующей кислородотерапии, дни (M±So)	48,74±14,26*	70,25±12,74*	95,52±10,47*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей при легком, среднетяжелом и тяжелом течении БЛД.

Таблица 4.13.

Зависимость тяжести течения БЛД от длительности ИВЛ, последующей кислородотерапии и уровня экстинкции у детей подгруппы 2В, развивших БЛД

	Подгруппа 2В (n=7)	
	Среднетяжелое течение БЛД (n=5)	Тяжелое течение БЛД (n=2)
	Экстинкция (M±So) 0,993±0,012*	Экстинкция (M±So) 1,117±0,004*
Продолжительность ИВЛ, дни (M±So)	28,14±5,46*	35,4±2,1*
Продолжительность последующей кислородотерапии, дни (M±So)	59,75±10,83*	91,3±9,7*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей при среднетяжелом и тяжелом течении БЛД.

Согласно результатам бактериологического исследования, спектр выделенной микрофлоры из ТБА в первый месяц жизни во 2 группе характеризовался нарастанием процентного содержания патогенных микроорганизмов. Группа 2 имела более высокую степень контаминации дыхательных путей с преобладанием грамотрицательной микрофлоры и высокой частотой выделения *Candida albicans*, а также статистически значимым ($p < 0,05$) увеличением количества случаев контаминации *Candida krusei* по сравнению с 1 группой (табл.4.14.).

Таблица 4.14.

Спектр микрофлоры, выделенной из ТБА в неонатальном периоде у детей с БЛД во 2 группе

Вид микроорганизма	Подгруппа 2А (n=51),%	Подгруппа 2В (n=7),%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15,7*	85,7*
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	71,4
<i>Enterobacter</i>	19,6*	57,1*
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	52,9*	57,1*
<i>Klebsiella pneumonia</i>	56,9*	85,7*

Продолжение таблицы 4.14.

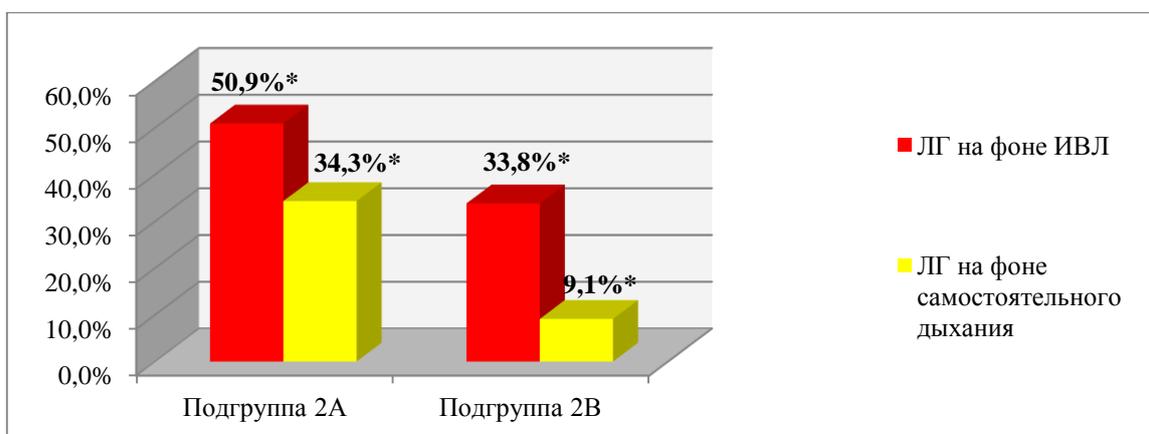
Enterococcus faecium	25,5	-
Candida albicans	62,7*	100*
Candida akrosei	17,6	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Проведенное доплер-эхокардиографическое исследование на фоне респираторной терапии выявило наличие ЛГ у всех детей, сформировавших БЛД. Прекращение ИВЛ сопровождалось снижением количества пациентов с ЛГ в подгруппе 2А. В данной подгруппе сохранение ЛГ на фоне самостоятельного дыхания было отмечено в 34,3% случаев, что достоверно ($p < 0,005$) превышало соответствующие показатели у преждевременно рожденных детей в 1 группе. Следует отметить, что у недоношенных пациентов подгруппы 2А (в сравнении с подгруппой 1А) регресс ЛГ после прекращения ИВЛ был значительно ниже. Полученные результаты, очевидно, связаны с выраженным фиброзом легких, а также длительной ИВЛ и затяжным течением инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, что в результате совокупного действия способствовало пролонгации ЛГ. Все пациенты подгруппы 2В, страдавшие БЛД, характеризовались сохранением ЛГ после прекращения респираторной терапии (рис. 4.5.).

Рисунок 4.5.

Количество случаев ЛГ на фоне и после окончания ИВЛ у детей во 2 группе



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Частота выявления ОАП во 2 группе была выше (в сравнении с пациентами 1 группы) и составила 9,7%, из них 1,1% родились в сроке гестации более 39 недель и массой тела, превышающей 4500 грамм. Следует отметить, что ОАП у детей во 2 группе закрывался к 1,5 месяцам жизни самостоятельно и был гемодинамически незначим, что соответствовало результатам, полученным в 1 группе. Изучение характера течения БЛД у детей с функционирующим, гемодинамически незначимым ОАП не выявило нарастания тяжести БЛД и последующей бронхолегочной патологии на этапе катамнестического наблюдения в сравнении с сопоставимыми по всем критериям детьми не имеющими ОАП.

Количество детей с ретинопатией, представлено в таблице 4.16. Во 2 группе было отмечено нарастание общего числа случаев данной патологии, а также увеличение количества пациентов с ретинопатией II степени и появление ретинопатии III степени у пациентов в подгруппе II А (табл. 4.15.).

Таблица 4.15.

Количество случаев ретинопатии у детей с БЛД во 2 группе

Стадия ретинопатии	Подгруппа II А (n=51),%
Ретинопатия I ст	-
Ретинопатия II ст	54,9
Ретинопатия III ст	35,3

Возрастные особенности течения БЛД у исследуемой категории детей позволило оценить катамнестическое наблюдение на протяжении первых 3 лет жизни (табл. 4.16., 4.17.).

Таблица 4.16.

Возрастные особенности характера течения БЛД у детей во 2 группе

Показатель \ Возраст	Подгруппа 2А (n=51)			Подгруппа 2В (n=7)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Количество обострений (M±So)	5,4±1,2*	3,9±1,3	1,7±0,6*	6,1±1,5*	4,1±1,4	3,3±0,9*
Количество госпитализаций (M±So)	3,9±1,1*	2,9±0,8	1,3±0,5*	4,7±1,3*	3,1±0,9	2,2±0,8*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Таблица 4.17.

Возрастная динамика тяжести течения БЛД у детей во 2 группе

Показатель \ Возраст	Подгруппа 2А (n=51)			Подгруппа 2В (n=7)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Легкое течение БЛД, %	18,5	36,1*	42,6*	-	5,2*	7,8*
Среднетяжелое течение БЛД, %	25,9*	9,2*	4,6*	6,5*	2,6*	1,3*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Бронхолегочная дисплазия у пациентов 2 группы характеризовалась регрессирующим течением (наиболее выраженным в подгруппе 2А) с постепенным уменьшением количества детей, страдающих тяжелой формой БЛД и БЛД средней тяжести к концу 2 года жизни. На 3 году жизни случаев тяжелого течения БЛД в обеих подгруппах отмечено не было, достоверно преобладала легкая БЛД с наличием ряда пациентов с БЛД средней тяжести, основная часть из которых имела тяжелую БЛД в более раннем возрасте. В соответствие с уменьшением тяжести течения БЛД, в подгруппах отмечено снижение количества обострений и госпитализаций на 2 и 3 годах жизни. Данные показатели в возрасте от 1 до 2 лет жизни в обеих подгруппах не имели статистически значимого различия, но к 3 годам вновь в подгруппе 2А отмечался более значимый регресс количества и тяжести течения обострений БЛД.

Как показал проведенный статистический анализ, имела место обратная корреляционная зависимость между тяжестью течения БЛД и возрастом ребенка, наиболее выраженная в подгруппе 2А: $r = -0,58$, $p = 0,004$ (в подгруппе 2В: $r = -0,43$, $p = 0,005$). Сравнение силы взаимосвязи тяжести течения БЛД и возраста пациентов в 1 и 2 группах выявило, что в 1 группе корреляция данных показателей как у пациентов, рожденных преждевременно, так и у доношенных детей была сильнее, что связано с более интенсивным регрессом тяжести БЛД на 2 и 3 годах жизни.

Обострения БЛД с развитием бронхообструктивного синдрома протекали на фоне инфекционного процесса вирусно-бактериальной этиологии. В ряде случаев имело место развитие пневмонии (главным образом, у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БЛД). Развитие пневмонического процесса на 1 году жизни было выявлено у 27,5% детей в подгруппе 2А и у 28,6% детей в подгруппе 2В, что не имеет статистически значимого различия. На 2 и 3 годах жизни в подгруппе 2А было отмечено снижение числа пациентов, страдающих пневмонией: 11,8% и 5,9% соответственно. В подгруппе 2В на 1 и 2 годах жизни количество случаев пневмонии в динамике не менялось и составляло 28,6%, тогда как на 3 году жизни данная пульмонологическая патология отсутствовала.

Обострение БЛД у детей 2 группы сопровождалось сероконверсией к хламидиям, микоплазмам, ЦМВ, ВПГ I и II типов. Хламидийная и микоплазменная инфекция встречалась достоверно ($p < 0,05$) чаще в подгруппе 2А, тогда как число случаев сероконверсии к ЦМВ, ВПГ I и II типов не имело статистически значимого различия между подгруппами (рис. 4.6., 4.7.).

Рисунок 4.6.

Серологический статус детей с БЛД при обострении БЛД в подгруппе 2А

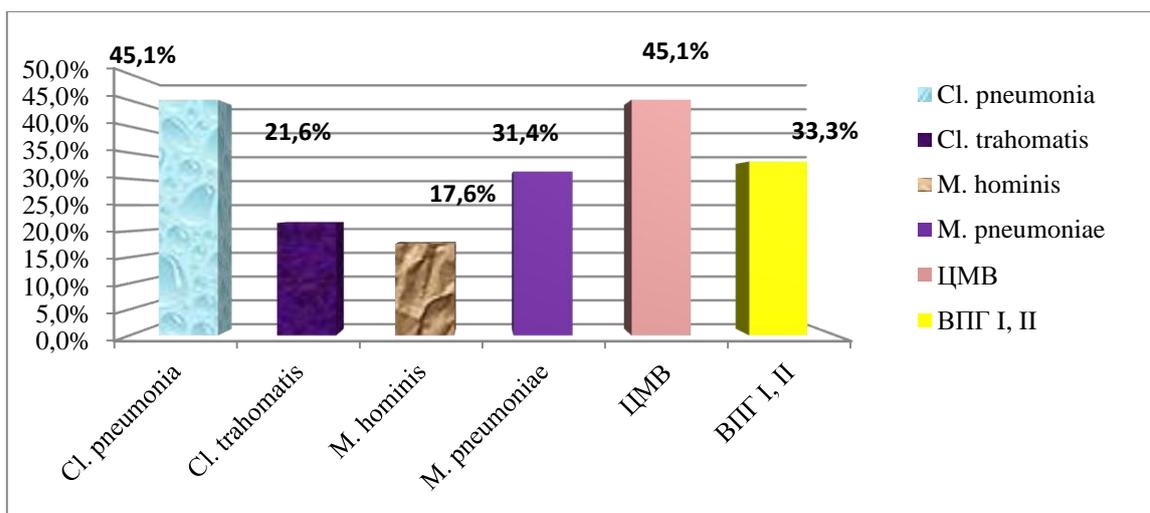
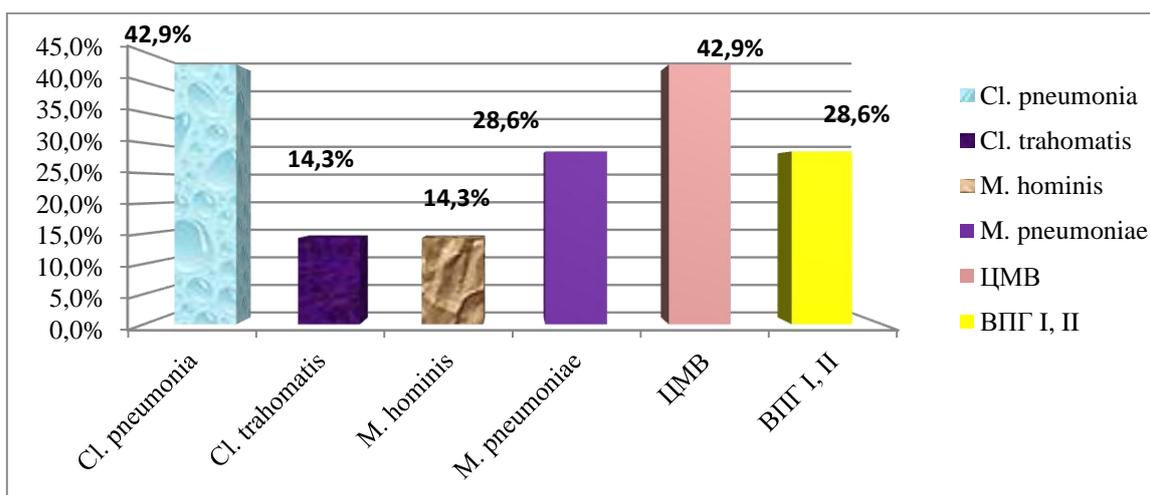


Рисунок 4.7.

Серологический статус детей с БЛД при обострении БЛД в подгруппе 2В



Как показало катамнестическое наблюдение, к 3 годам у пациентов с первоначально легким течением БЛД (подгруппа 2А) имели место повторные эпизоды обструктивного бронхита (60%) и БА (40%). Среднетяжелая и тяжелая БЛД, несмотря на регрессирующий характер течения, приводила к формированию хронической бронхолегочной патологии, представленной повторными эпизодами обструктивного бронхита, БА, а также к стойким структурным изменениям с участками фибропластической трансформации легких. Повторные эпизоды обструктивного бронхита явились наиболее частым вариантом пульмонологической патологии в исходе БЛД у детей 2 группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что повторные эпизоды обструктивного бронхита встречались достоверно ($p < 0,05$) чаще в подгруппе 2В – 51,7% (45,1% - в подгруппе 2А), тогда как число случаев БА статистически значимо ($p = 0,003$) преобладало в подгруппе 2А – 47% (14,3% - в подгруппе 2В). Частота выявления локального пневмосклероза была достоверного ($p = 0,005$) выше в подгруппе 2В и составила 85,7% (51% в подгруппе 2А). Следует отметить появление во 2 группе хронического бронхита, являвшегося исходом тяжелого течения БЛД (табл.4.18.).

Таблица 4.18.

Исходы БЛД к 3 году жизни у детей 2 группы

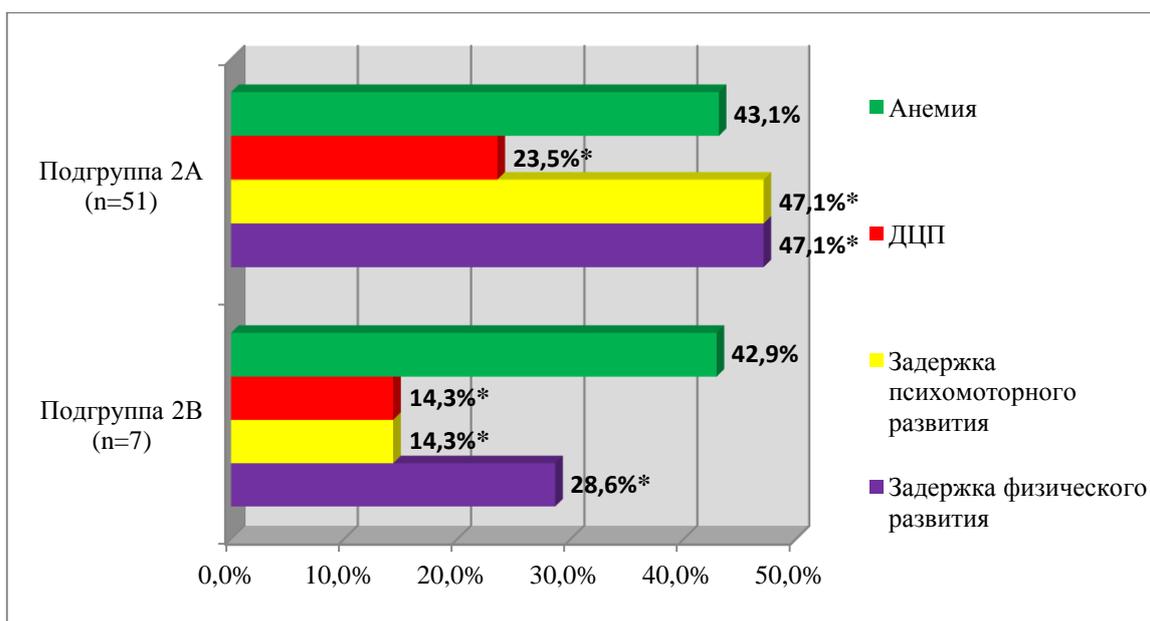
	2 группа (n=76)				
	Подгруппа 2А (n=51),%			Подгруппа 2В (n=7),%	
	Легкое течение БЛД (m=20)	Средне- тяжелое течение БЛД (m=28)	Тяжелое течение БЛД (m=3)	Средне- тяжелое течение БЛД (m=5)	Тяжелое течение БЛД (m=2)
Повторные эпизоды обструктивного бронхита	23,5♦	21,6♦	-	57,1*	-
Хронический бронхит	-	5,9♦	1,9*♦	-	28,6*
Бронхиальная астма	15,7♦	27,4*♦	3,9♦	14,3*	-
Локальный пневмосклероз	7,8♦	37,3*♦	5,9*♦	57,1*	28,6*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В;

♦ - $p < 0,05$ при сравнении показателей при легком, среднетяжелом и тяжелом течении БЛД.

Коморбидная патология, имеющая место к 3 годам жизни во 2 группе, была представлена анемией, задержкой физического и психомоторного развития и статистически значимо ($p = 0,003$) преобладала в подгруппе 2А (рис. 4.8.).

Катамнестическая оценка коморбидной патологии у детей с БЛД во 2 группе в возрасте 3 года



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами 2А и 2В.

Подводя итог в описании особенностей общего клинического статуса, а также характера течения БЛД у детей 2 группы следует отметить, что пациенты подгруппы 2В с гестационным возрастом 34 недели в сравнении с доношенными и детьми, рожденными в сроке гестации менее 29 недель, характеризовались наиболее тяжелым течением РДСН в раннем неонатальном периоде, потребностью в длительной ИВЛ с «жесткими» режимами и высокой концентрацией кислорода в кислородо-воздушной смеси. Сформировавшаяся в последующем БЛД у данной категории детей отличалась наиболее неблагоприятными вариантами течения с выраженными изменениями в легких: диффузными фокусами пневмофиброза, деформацией бронхов, транспульмональными тяжами, эмфиземой, стойкой легочной гипертензией с последующим исходом в рецидивирующий, хронический бронхит, БА и сохранением участков пневмосклероза к 3 годам жизни.

4.3. Бронхолегочная дисплазия у детей с тяжелой степенью микроаспирации желудочного содержимого

В процессе настоящего исследования было установлено, что пациенты 3 группы, имевшие клинически значимую микроаспирацию желудочного содержимого, сформировали БЛД в 95,7% случаев. При этом у данной категории детей преобладала классическая БЛД недоношенных среднетяжелого и тяжелого течения с выраженными фибропластическими процессами в легких, что не соответствует стандартным критериям прогнозирования формы и тяжести течения БЛД, предполагающим формирование «новой» формы БЛД с преимущественно легким течением и низкой активностью фиброза легких у пациентов, рожденных в сроке гестации менее 29 недель (табл. 4.19.).

Таблица 4.19.

Характеристика формы и тяжести течения БЛД у детей 3 группы

Форма и тяжесть течения БЛД	3 группа (n=47)	
	Абс.	%
Классическая БЛД недоношенных:	29	61,7
-легкая	3	6,4
-средней тяжести	17	36,2
-тяжелая	9	19,1
«Новая» БЛД недоношенных:	16	34,1
-легкая	2	4,3
-средней тяжести	14	29,8

Классическая и «новая» формы БЛД недоношенных имели, главным образом, среднетяжелое течение, встречавшееся в 36,2% и 29,8% случаев соответственно. Количество детей с тяжелым течением БЛД в 3 группе достоверно ($p < 0,005$) превышало соответствующий показатель во 2 группе и составило 19,1%.

Таблица 4.20.

Максимальный уровень активности пепсина у детей с различной тяжестью течения БЛД в 3 группе

Тяжесть течения БЛД	3 группа (n=45)	
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=29)	«Новая» форма БЛД недоношенных (n=16)
	Экстинкция (M±So)	
Легкое течение БЛД	1,398±0,014*	1,246±0,013*
Среднетяжелое течение БЛД	1,512±0,027*	1,317±0,021*
Тяжелое течение БЛД	1,642±0,035	-

* - $p < 0,05$ при сравнении значений экстинкции между классической и «новой» формой БЛД.

Анализ тяжести течения БЛД в контексте взаимосвязи с максимальным уровнем активности пепсина в ТБА на первом месяце жизни, представленный в таблице 4.20., выявил достоверно ($p < 0,05$) более высокие значения экстинкции у детей, сформировавших классическую форму БЛД недоношенных при всех степенях тяжести течения бронходиспластического процесса. Нами было установлено, что повышение интенсивности микроаспирации, с увеличением активности пепсина в ТБА, сопровождалось нарастанием тяжести течения сформировавшейся в последующем БЛД.

Проведенное динамическое рентгенологическое исследование органов грудной клетки у детей в 3 группе выявило признаки более выраженного фиброза легких в сравнении с пациентами с аналогичным гестационным возрастом в группе сравнения. От пациентов данной группы дети в 3 группе отличались не только достоверно ($p < 0,05$) более частым формированием классической формы БЛД недоношенных, но и более выраженными рентгенологическими изменениями в случае развития «новой» формы БЛД. При среднетяжелом течении БЛД у пациентов с классической формой БЛД недоношенных имел место пневмосклероз не только с локальными, но и с диффузными фокусами фиброза, транспульмональными тяжами. Легкое

течение «новой» БЛД характеризовалось гиперинфляцией ткани легких, а также множественными ателектазами. Таким образом, «новая» форма БЛД недоношенных, сформировавшаяся на фоне клинически значимой микроаспирации желудочного содержимого, в отличие от «новой» БЛД у детей группы сравнения, в основном проценте случаев (29,8% из 34%) имела среднетяжелое течение с наличием выраженной гиперинфляции и вздутия грудной клетки (табл. 4.21.).

Таблица 4.21.

Рентгенографическая семиотика БЛД у детей 3 группы

Изменения на рентгенограмме	Классическая форма БЛД недоношенных (n=29)			«Новая» форма БЛД недоношенных (n=16)	
	Легкое течение БЛД (n=3)	Среднетяжелое течение БЛД (n=17)	Тяжелое течение БЛД (n=9)	Легкое течение БЛД (n=2)	Среднетяжелое течение БЛД (n=14)
	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)
Интерстициальные изменения	1(33,3)	17(100)	9(100)	0	0
Гиперинфляция	2(66,7)	14(82,4)	9(100)	2(100)	14(100)
Участки повышенной прозрачности	3(100)	17(100)	9(100)	2(100)	14(100)
Буллы	0	0	7(77,8)	0	0
Фокусы пневмофиброза:					
-локальные	0	17(100)	0	0	0
-диффузные	0	0	9(100)	0	0
Транспульмональные тяжи	0	9(52,9)	9(100)	0	0
Ателектазы	0	6(35,3)	8(88,9)	0	1(7,1)
Обеднение сосудистого рисунка на периферии легочных полей	1(33,3)	17(100)	9(100)	0	2(14,3)
Расширение корней легких	1(33,3)	17(100)	9(100)	0	0
Кардиомегалия	0	7(41,2)	8(88,9)	0	0
Тимомегалия	1(33,3)	6(35,3)	7(77,8)	0	6(42,9)
Плевральный выпот	0	0	4(44,4)	0	0

Наше исследование показало, что увеличение степени микроаспирации на желудочного содержимого, о чем свидетельствовал нарастающий уровень экстинкции в ТБА, сопровождалось ухудшением прогноза течения развивавшейся БЛД с необходимостью в более длительной ИВЛ и последующей кислородотерапии. Наибольшая продолжительность респираторной терапии и дотации кислорода как в 3 группе, так и во всей исследованной совокупности детей, имела место при тяжелом течении классической формы БЛД недоношенных (табл. 4.22.).

Таблица 4.22.

Зависимость тяжести течения БЛД от длительности ИВЛ, последующей кислородотерапии и уровня экстинкции у детей 3 группы, развивших БЛД

	3 группа (n=45)				
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=29)			«Новая» форма БЛД недоношенных (n=16)	
	Легкое течение БЛД (n=3)	Средне- тяжелое течение БЛД (n=17)	Тяжелое течение БЛД (n=9)	Легкое течение БЛД (n=2)	Средне- тяжелое течение БЛД (n=14)
	экстинкция(M±So) 1,398± 0,014*	экстинкция(M±So) 1,512± 0,027*	экстинкция(M±So) 1,642± 0,035	экстинкция(M±So) 1,246± 0,013*	экстинкция(M±So) 1,317± 0,021*
Продолжи- тельность ИВЛ, дни (M±So)	24,25±8,16*	33,47±10,59*	45,48±11,14	20,19±9,43*	29,12±10,94 *
Продолжи- тельность последующей кислородо- терапии, дни (M±So)	52,83±12,31*	75,14±13,27*	99,42±11,59	48,16±13,97*	70,46±11,86 *

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Следует отметить, что легкое и среднетяжелое течение «новой» формы БЛД недоношенных у пациентов 3 группы не имело статистически значимых различий в количестве обострений и госпитализаций с классической БЛД

недоношенных, сформировавшейся у детей, с гестационным возрастом 29-34 недель, характеризовавшихся активными процессами фиброзирование легких (подгруппа 2А) в длительности ИВЛ и кислородотерапии. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о менее благоприятном течении БЛД у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель, с выраженной микроаспирацией желудочного содержимого

Бактериологическое исследование ТБА в первый месяц жизни у детей 3 группы выявило преобладание грамотрицательных микроорганизмов. Высокую частоту выделения имела грибковая флора, включающая не только *Candida albicans*, но и *Candida krusei* (табл. 4.23.).

Таблица 4.23.

Спектр микрофлоры, выделенной из ТБА в неонатальном периоде
у детей с БЛД в 3 группе

Вид микроорганизма	3 группа	
	Классическая БЛД недоношенных (n=29),%	«Новая» форма БЛД недоношенных (n=16),%
<i>Enterobacter</i>	20,7*	31,3*
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	51,7*	75*
<i>Klebsiella pneumonia</i>	65,5*	81,3*
<i>Enterococcus faecium</i>	24,1	25
<i>Candida albicans</i>	58,6*	62,5*
<i>Candida krusei</i>	24,1	25

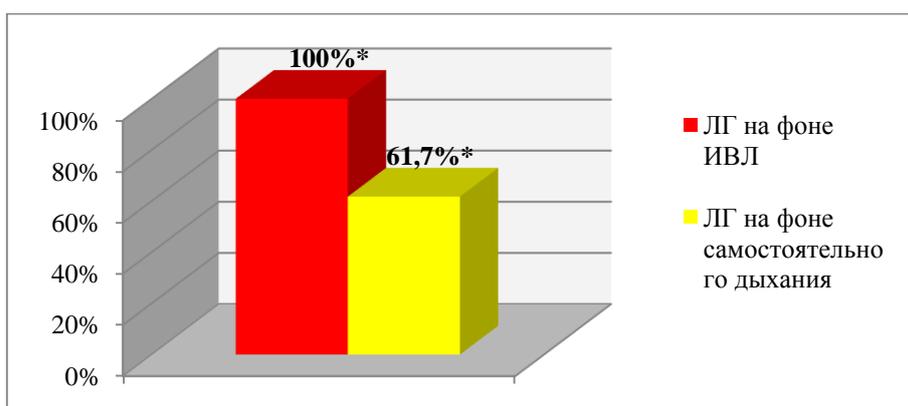
* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Кандидемия и бактериемия у пациентов 3 группы диагностировались в 19,1% и 34% случаев соответственно, при этом сочетание кандид- и бактериемии, имеющее место при наиболее неблагоприятном грибково-бактериальном варианте сепсиса встречалось у 14,9% детей, из них 10,6% составили дети, сформировавшие классическую форму БЛД недоношенных.

Согласно результатам доплер-эхокардиографического исследования, ЛГ на фоне проведения ИВЛ имела место у всех детей 3 группы. Регресс данного показателя после прекращения ИВЛ составил 38,3% с сохранением у 61,7% повышения давления в системе малого круга кровообращения выраженного интерстициально-инфильтративного, отечного компонента вследствие инфекционно-воспалительной патологии бронхолегочной системы (рис.4.8.).

Рисунок 4.8.

Количество случаев ЛГ на фоне и после окончания ИВЛ у детей в 3 группе



* - $p < 0,05$ при сравнении количества случаев ЛГ на фоне и после окончания ИВЛ.

В изученной совокупности детей частота выявления ОАП была наибольшей у пациентов 3 группы – 95,7%. Из них, у 40,4% пациентов ОАП закрывался к 1,5 месяцам жизни, а у 59,6% - к 2 месяцам жизни. Следует отметить, что как и во 2 группе, ОАП гемодинамически не был значим. Наличие гемодинамически значимого функционирующего артериального протока, требующего оперативной коррекции, являлось критерием исключения из проводимого исследования.

Таблица 4.24.

Количество случаев ретинопатии у детей с БЛД в 3 группе

Стадия ретинопатии	3 группа (n=45), %
Ретинопатия I ст	35,6
Ретинопатия II ст	57,8
Ретинопатия III ст	6,7

Анализ количества случаев ретинопатии I, II и III степени в 3 группе, результаты которого представлены в таблице 4.24., выявил достоверное ($p < 0,05$) нарастание числа пациентов с ретинопатией I и II степени с выраженным ($p < 0,05$) снижением частоты развития ретинопатии III степени, в сравнении с показателями во 2 группе. Следует отметить, что случаев ретинопатии IV степени в исследуемой совокупности детей зарегистрировано не было.

Катамнестическое наблюдение на протяжении первых трех лет жизни позволило определить характер течения и динамику регресса БЛД у детей 3 группы (табл. 4.25., 4.26.).

Таблица 4.25.

Возрастные особенности характера течения БЛД у детей в 3 группе

Показатель \ Возраст	3 группа (n= 45)					
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=29)			«Новая» форма БЛД недоношенных (n=16)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Количество обострений (M±So)	7,5±0,8*	5,9±1,2*	4,1±0,6*	5,9±1,4*	4,0±1,2*	1,9±0,7*
Количество госпитализаций (M±So)	4,9±1,2	4,5±0,7*	3,8±1,1*	4,3±0,9	3,2±0,5*	1,7±0,9*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Таблица 4.26.

Возрастная динамика тяжести течения БЛД у детей во 2 группе

Показатель \ Возраст	3 группа (n= 45)					
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=29)			«Новая» форма БЛД недоношенных (n=16)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Легкое течение БЛД, %	6,4*	14,9*	46,8*	4,3*	23,4*	29,8*
Среднетяжелое течение БЛД, %	36,2*	34,0*	12,8*	29,8*	10,6*	4,2*
Тяжелое течение БЛД, %	19,1	12,8	2,1	-	-	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Как и в предыдущих двух группах, БЛД у пациентов в 3 группе характеризовалось регрессирующим течением. Наибольшая положительная динамика, заключающаяся в уменьшении тяжести течения БЛД с более редкими обострениями, отсутствием потребности в дотации кислорода и возможностью проведения терапии амбулаторно была отмечена у детей с «новой» формой БЛД недоношенных. Сопоставляя полученные результаты с данными 1 и 2 групп, выявлено, что пациенты, рожденные в сроке гестации менее 29 недель и сформировавшие «новую» форму БЛД недоношенных не имели статистически значимых различий с недоношенными детьми 2 группы (подгруппа 2А) в количестве обострений и госпитализаций на всех этапах катамнестического наблюдения.

На первом году жизни при обеих формах БЛД достоверно ($p < 0,005$) преобладало среднетяжелое течение. Аналогичные данные были отмечены у пациентов с классической формой БЛД недоношенных в возрасте с 1 по 2 год жизни, тогда как у детей с «новой» формой БЛД в этот возрастной период в достоверном ($p < 0,05$) большинстве случаев имело место легкое течение. Динамика количества детей с тяжелым течением БЛД соответствовала общей тенденции к регрессу выраженности клинических проявлений и структурных изменений в процессе постнатального онтогенеза. Следует отметить, что в исследуемой совокупности детей тяжелое течение БЛД в период со 2 по 3 год жизни имело место исключительно у пациентов 3 группы, развивших классическую форму БЛД недоношенных.

Проведенный статистический анализ в 3 группе выявил наличие обратной корреляционной зависимости тяжести течения БЛД и возраста пациентов. Наибольшей силой взаимосвязи данных показателей отличались дети с «новой» формой БЛД: $r = -0,61$, $p < 0,005$ (при классической форме БЛД недоношенных – $r = -0,53$, $p < 0,05$).

Обострения БЛД у пациентов 3 группы инициировались инфекционным процессом вирусной этиологии с присоединением в последующем бактериальной флоры и протекали на протяжении первых 3 лет жизни в виде бронхита с бронхообструктивным синдромом при легком и, в ряде случаев, при среднетяжелом течении БЛД. Тяжелая и среднетяжелая БЛД характеризовались развитием пневмонии, имеющей место у 51,7% детей с классической формой БЛД и у 25,0% детей с «новой» формой БЛД недоношенных. На 2 и 3 году жизни частота развития пневмонического процесса снизилась при обеих формах БЛД с сохранением достоверного ($p < 0,05$) преобладания у пациентов 3 группы, сформировавших классическую форму БЛД. Проведенное исследование показало, что из всех наблюдаемых детей, данная группа пациентов отличалась наибольшим количеством случаев развития пневмонии (табл. 4.27.).

Таблица 4.27.

Количество случаев развития пневмонии у детей с БЛД в 3 группе

	3 группа (n=45)	
	Классическая БЛД недоношенных (n=29),%	«Новая» БЛД (n=16),%
1й год жизни	51,7*	25*
2й год жизни	34,5*	12,5*
3й год жизни	17,2*	6,2*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

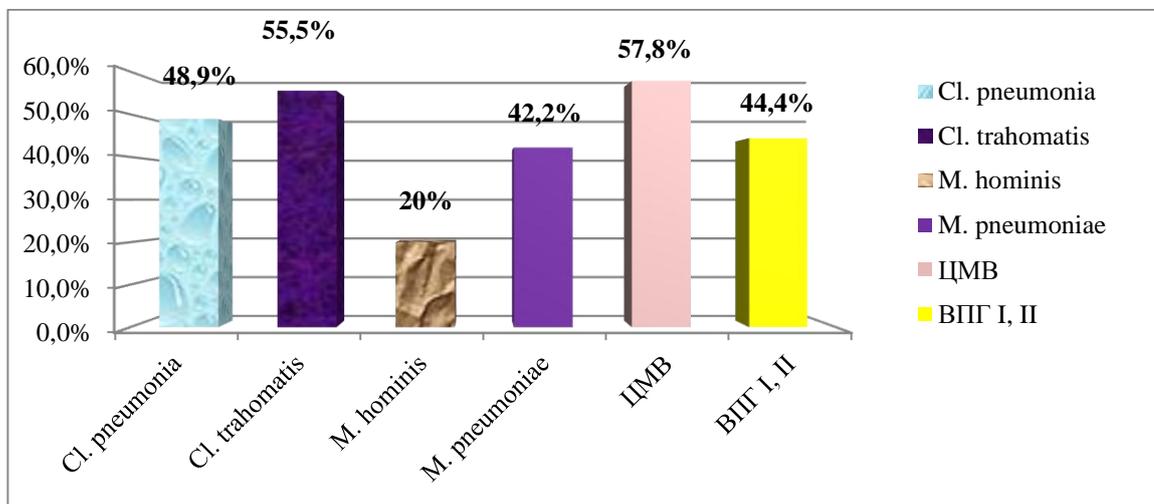
Обострение БЛД у пациентов 3 группы сопровождалось сероконверсией к хламидиям, микоплазмам, ЦМВ, ВПГ I и II типов. Выявлено статистически значимое нарастание инфицирования такими микроорганизмами как *S. Trahomatis*, *M. Pneumoniae*, составившими 55,5% и 42,2% случаев соответственно. Выраженное увеличение частоты встречаемости также имело инфицирование ЦМВ (57,8%) и ВПГ I, II типов (44,4%).

Следует отметить, что при сравнении серологического статуса пациентов с классической и «новой» формами БЛД в период обострения, не было выявлено

значимых различий в частоте сероконверсии ко всем вышеперечисленным микроорганизмам (рис. 4.9.).

Рисунок 4.9.

Серологический статус детей с БЛД при обострении БЛД в 3 группе



Катамнестическое наблюдение на протяжении первых 3 лет жизни позволило определить характер исходов БЛД у пациентов 3 группы в зависимости от формы и тяжести течения (табл. 4.28.).

Таблица 4.28.

Исходы БЛД к 3 году жизни у детей 3 группы

	3 группа (n=45)				
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=29)			«Новая» форма БЛД недоношенных (n=16)	
	Легкое течение БЛД (n=3),%	Средне-тяжелое течение БЛД (n=17),%	Тяжелое течение БЛД (n=9),%	Легкое течение БЛД (n=2),%	Средне-тяжелое течение БЛД (n=14),%
Повторные эпизоды обструктивного бронхита	66,7	5,9*	-	-	14,3*
Хронический бронхит	-	29,4*	44,4	-	7,1*
Бронхиальная астма	33,3*	58,8*	55,6	100*	42,9*
Локальный пневмосклероз	66,7	41,2*	100	-	35,7*

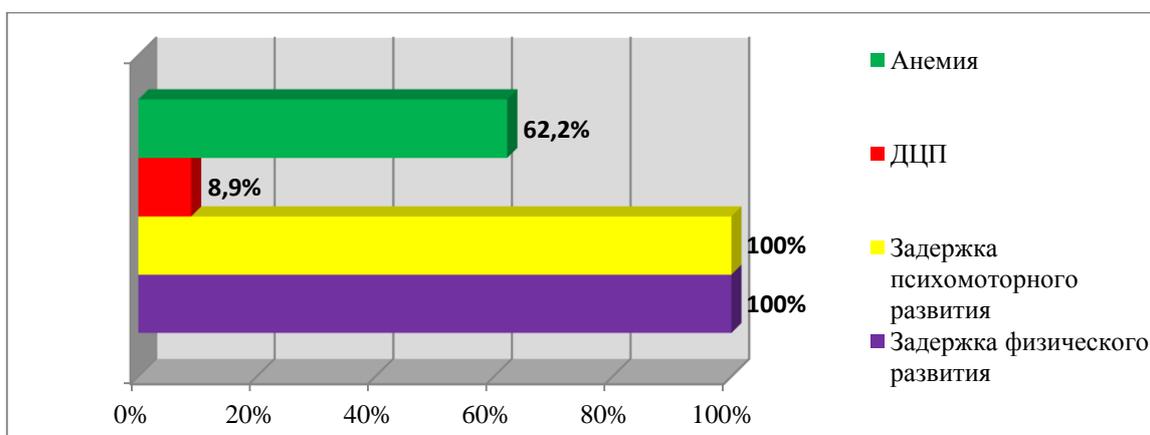
* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Согласно данным, представленным в таблице 4.28., как классическая, так и «новая» форма БЛД недоношенных при всех степенях тяжести течения у детей в 3 группе, в основном проценте случаев приводили к формированию БА. Максимальная частота развития БА была отмечена в исходе БЛД, имеющего среднетяжелое течение на первом году жизни: 34,5% случаев при классической форме БЛД и 37,5% случаев у пациентов с «новой» формой БЛД недоношенных. Общее число случаев развития как БА, так и хронического бронхита, достоверно ($p < 0,05$) преобладало у детей с классической формой БЛД недоношенных и составило 55,1% и 31% соответственно (у пациентов с «новой» формой БЛД – 50% и 6,3% соответственно).

Количество детей с БЛД увеличивалось пропорционально нарастанию тяжести течения БЛД. Аналогичной динамикой отличалась частота выявления хронического бронхита как исхода БЛД, имевшего место в 6,9%, 10,3% и 13,8% случаев при легкой, среднетяжелой и тяжелой классической БЛД недоношенных соответственно. Обращает на себя внимание тот факт, что при «новой» форме БЛД, хронический бронхит и локальный пневмофиброз встречались в достоверно ($p < 0,05$) меньшем количестве случаев – 12,5% и 6,3% соответственно, исключительно у детей со среднетяжелым течением БЛД, при этом фиброзная перестройка легких происходила не во всех случаях формирования хронического бронхита.

Коморбидная патология, включающая анемию, задержку физического и психомоторного развития составила максимальное количество случаев у пациентов в 3 группе (рис. 4.10.).

Катамнестическая оценка коморбидной патологии у детей с БЛД в 3 группе в возрасте 3 года



Таким образом, пациенты, рожденные в сроке гестации менее 29 недель, отличались от остальных, включенных в исследование детей, максимальной степенью отягощенности акушерско-гинекологического, инфекционного и соматического анамнеза матерей, что предрасполагало к патологическому течению ante- и интранатального периодов у всех детей данной категории, а также наиболее неблагоприятным, дезадаптивным вариантом течения неонатального периода с развитием функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. На фоне полисистемной незрелости, сопровождающейся несостоятельностью антирефлюксных и антиаспирационных механизмов, гастроэзофагеальная регургитация приводила к выраженной микроаспирации рефлюктата и кислотно-пептическому, а также детергентному повреждению гестационно незрелых легких, что способствовало более тяжелому течению бронхолегочной патологии неонатального периода с потребностью в «жестких» режимах ИВЛ и высокой концентрации кислорода. Действие вышеперечисленных неблагоприятных факторов приводило к формированию БЛД у 95,7% пациентов с преимущественно среднетяжелым и тяжелым течением. Отмечено, что «новая» форма БЛД у детей 3 группы по микробиологическому спектру в неонатальном периоде и характеру течения

напротяжении первых 3 лет жизни, в основном проценте случаев, не имели статистически значимых различий с классической БЛД недоношенных детей, рожденных в сроке гестации 29-34 недель (подгруппа 2А). Классическая форма БЛД недоношенных детей в 3 группе имела наиболее тяжелое течение во всей обследованной совокупности пациентов с пневмофиброзом и менее выраженным регрессом клинико-морфологических проявлений в возрастном аспекте. Полученные данные отличались от общепринятых тенденций в прогнозировании характера течения БЛД у пациентов, рожденных в сроке гестации менее 29 недель, согласно которым предполагалось преимущественно легкое течение БЛД с минимальными морфологическими изменениями и быстрым восстановлением адекватных структурно-функциональных характеристик легких. В исходе обеих форм БЛД наиболее часто развивалась БА и хронический бронхит с пневмосклерозом (в случае классической формы БЛД недоношенных), частота выявления которых значимо ($p < 0,05$) выросла у детей в 3 группе.

4.4. Бронхолегочная дисплазия у детей без микроаспирации желудочного содержимого

Анализ частоты формирования и тяжести течения БЛД в группе сравнения выявил снижение количества случаев развития БЛД во всех подгруппах на момент рождения в сравнении с соответствующими показателями в 1, 2 и 3 группах исследования. При этом, БЛД недоношенных (подгруппы В и С) и БЛД доношенных (подгруппа D) в достоверном ($p < 0,003$) большинстве случаев имела легкое течение. Дети, рожденные в сроке гестации менее 29 недель (подгруппа А), характеризовались статистически значимым преобладанием «новой» формы БЛД недоношенных – 47,4% из 63,2% пациентов, сформировавших БЛД, основная часть которых – 31,5% имели легкое течение данной патологии. Случаев тяжелого течения БЛД в группе сравнения зарегистрировано не было (табл. 4.29.).

Таблица 4.29.

Характеристика формы и тяжести течения БЛД у детей группы сравнения

Форма и тяжесть течения БЛД	Группа сравнения (n=97)							
	Подгруппа А (n=19)		Подгруппа В (n=31)		Подгруппа С (n=22)		Подгруппа D (n=25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего детей с БЛД	12	63,2	10	32,3	6	27,3	1	4
Классическая БЛД недоношенных:	3	15,8*	10	32,3*	6	27,3*	-	-
-легкая	2	10,5*	7	22,6*	5	22,7*	-	-
-средней тяжести	1	5,3	3	9,7	1	4,5	-	-
«Новая» БЛД недоношенных:	9	47,4	-	-	-	-	-	-
-легкая	6	31,5	-	-	-	-	-	-
-средней тяжести	3	15,8	-	-	-	-	-	-
БЛД доношенных:	-	-	-	-	-	-	1	4
-легкая	-	-	-	-	-	-	1	4

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения;

Динамическое рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявило отсутствие, либо малую выраженность фиброза легких. Легкое течение классической формы БЛД недоношенных у пациентов, рожденных в сроке гестации менее 29 недель (подгруппа А), в отличие от аналогичной формы БЛД у гестационно более зрелых детей группы сравнения, сопровождалось более выраженным интерстициальным отеком, перибронхиальной, периваскулярной инфильтрацией и рентгенологическими признаками легочной гипертензии. «Новая» форма БЛД недоношенных в группе сравнения отличалась отсутствием признаков фиброза легких с преобладанием гиперинфляции, как при легком, так и при среднетяжелом течении БЛД. Легкое течение БЛД доношенных детей характеризовалось преимущественно инфильтративными изменениями на рентгенограммах с

появлением и нарастанием выраженности участков гиперинфляциик 2 и 3 месяцам жизни (табл. 4.30.).

Таблица 4.30.

Рентгенографическая семиотика БЛД у детей подгруппы А группы
сравнения

Изменения на рентгенограмме	Подгруппа А (n=12)			
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=3)		«Новая» форма БЛД недоношенных (n=9)	
	Легкое течение БЛД (m=2)	Среднетяжелое течение БЛД (m=1)	Легкое течение БЛД (m=6)	Среднетяжелое течение БЛД (m=3)
	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)
Интерстициальные изменения	1(50)	1(100)	0	0
Гиперинфляция	1(50)	1(100)	3(50)	2(66,7)
Участки повышенной прозрачности	1(50)	1(100)	5(83,3)	3(100)
Буллы	0	0	0	0
Фокусы пневмофиброза:				
-локальные	0	1(100)	0	0
-диффузные	0	0	0	0
Транспульмональные тяжи	0	0	0	0
Ателектазы	0	1(100)	0	0
Обеднение сосудистого рисунка на периферии легочных полей	0	1(100)	0	0
Расширение корней легких	0	0	0	0
Кардиомегалия	0	1 (100)	0	0
Тимомегалия	0	0	0	1(33,3)
Плевральный выпот	0	0	0	0

Легкое течение классической БЛД недоношенных детей в подгруппах В и С отличалось минимальным очагово-инфильтративным компонентом с участками повышенной воздушности легких и склонностью к

ателектазированию на фоне функциональной недостаточности сурфактантной системы вследствие преждевременного рождения и угнетающего действия патологических антенатальных, интранатальных факторов, а также незрелости структурных компонентов бронхиального дерева. В случае формирования классической формы БЛД недоношенных, имеющей среднетяжелое течение, интерстициальный отек, приваскулярная и перибронхиальная инфильтрация сочетались с повышением воздушности легких и локальными фокусами пневмофиброза, но фиброз легких был слабо выражен с отсутствием транспульмональных тяжей (табл. 4.31.).

Таблица 4.31.

Рентгенографическая семиотика БЛД у детей подгрупп В, С и D группы сравнения

Изменения на рентгенограмме	Подгруппа В (n=10)		Подгруппа С (n=6)		Подгруппа D (n=1)
	Легкое течение БЛД (n=7)	Среднетяжелое течение БЛД (n=3)	Легкое течение БЛД (n=5)	Среднетяжелое течение БЛД (n=1)	Легкое течение БЛД (n=1)
	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)	Абс(%)
Интерстициальные изменения	4(57,1)	3(100)	2(40)	1(100)	1(100)
Гиперинфляция	0	2(66,7)	0	1(100)	1(100)
Участки повышенной прозрачности	0	2(66,7)	0	1(100)	1(100)
Буллы	0	0	0	0	0
Фокусы пневмофиброза: -локальные -диффузные	0 0	3(100) 0	0 0	1(100) 0	0 0
Транспульмональные тяжи	0	0	0	0	0
Ателектазы	0	1(33,3)	0	0	0
Обеднение сосудистого рисунка на периферии легочных полей	0	1(33,3)	0	1(100)	0

Продолжение таблицы 4.31.

Расширение корней легких	0	1(33,3)	0	1(100)	1(100)
Кардиомегалия	0	1(33,3)	0	0	0
Тимомегалия	1(14,3)	1(33,3)	1(20)	1(100)	0
Плевральный выпот	0	0	0	0	0

Оценка длительности ИВЛ и последующей кислородотерапии в зависимости от тяжести течения БЛД и на момент рождения, выявила статистически значимое снижение данных показателей в сравнении с результатами, полученными в основных 1, 2 и 3 группах исследования, что свидетельствует о более благоприятном течении бронхолегочной патологии с меньшей потребностью в жестких режимах ИВЛ, высоких концентрациях кислорода и в последующей длительной кислородотерапии.

В группе сравнения продолжительность ИВЛ и дотации кислорода на фоне самостоятельного дыхания нарастала пропорционально увеличению степени гестационной незрелости и тяжести течения, сформировавшейся к концу первого месяца жизни БЛД. Максимальная продолжительность кислородотерапии после прекращения ИВЛ в группе сравнения была отмечена в подгруппе А, что можно связать с выраженной структурной незрелостью бронхолегочного дерева, капиллярной сети легких и сурфактантной системы, а также фиброзом легких при БЛД. «Новая» форма БЛД недоношенных в подгруппе А отличалась от классической формы БЛД пациентов той же группы меньшей длительностью ИВЛ и последующей дотации кислорода, как при легком, так и при тяжелом течении БЛД вследствие преимущественно структурно-функциональной незрелости бронхолегочной системы выраженность которой регрессировала в процессе постнатального онтогенеза (табл. 4.32., табл. 4.32.).

Таблица 4.32.

Зависимость тяжести течения БЛД от длительности ИВЛ и последующей кислородотерапии в подгруппе А группы сравнения

Изменения на рентгенограмме	Подгруппа А (n=19)			
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=3)		«Новая» форма БЛД недоношенных (n=9)	
	Легкое течение БЛД (n=2)	Среднетяжелое течение БЛД (n=1)	Легкое течение БЛД (n=6)	Среднетяжелое течение БЛД (n=3)
Продолжительность ИВЛ, дни (M±So)	18,2±2,6*	22	16,29±2,15*	19,44±1,12
Продолжительность последующей кислородотерапии, дни (M±So)	39,1±4,4*	45	33,59±3,75*	41,13±1,24

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Таблица 4.33.

Зависимость тяжести течения БЛД от длительности ИВЛ и последующей кислородотерапии в подгруппах В, С и D группы сравнения

Изменения на рентгенограмме	Подгруппа В (n=10)		Подгруппа С (n=6)		Подгруппа D (n=1)
	Легкое течение БЛД (n=7)	Среднетяжелое течение БЛД (n=3)	Легкое течение БЛД (n=5)	Среднетяжелое течение БЛД (n=1)	Легкое течение БЛД (n=1)
Продолжительность ИВЛ, дни (M±So)	18,36±1,47*	20,46±2,19	12,29±3,17*	16	11
Продолжительность последующей кислородотерапии, дни (M±So)	31,35±4,18*	39,36±2,15	25,11±5,12*	29	23

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Согласно результатам бактериологического исследования ТБА, выраженность контаминации дыхательных путей патогенными микроорганизмами и характер выделенной микрофлоры у пациентов группы сравнения не имели значимого различия с соответствующими показателями основных групп исследования (табл. 4.34., 4.35.).

Таблица 4.34.

Спектр микрофлоры, выделенной из ТБА в неонатальном периоде у детей с БЛД в подгруппах А и В группы сравнения

Вид микроорганизма	Подгруппа А		Подгруппа В
	Классическая БЛД недоношенных (n=3),%	«Новая» форма БЛД недоношенных (n=9),%	Классическая БЛД недоношенных (n=10),%
Staphylococcus epidermidis	-	-	30
Enterobacter	66,6*	22,2	30*
Pseudomonas aeruginosae	33,3*	33,3	80*
Klebsiella pneumonia	66,6*	33,3	80*
Enterococcus faecium	-	11,1	40
Candida albicans	100	88,9	100
Candida krusei	33,3*	11,1	20*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и В группы сравнения.

Таблица 4.35.

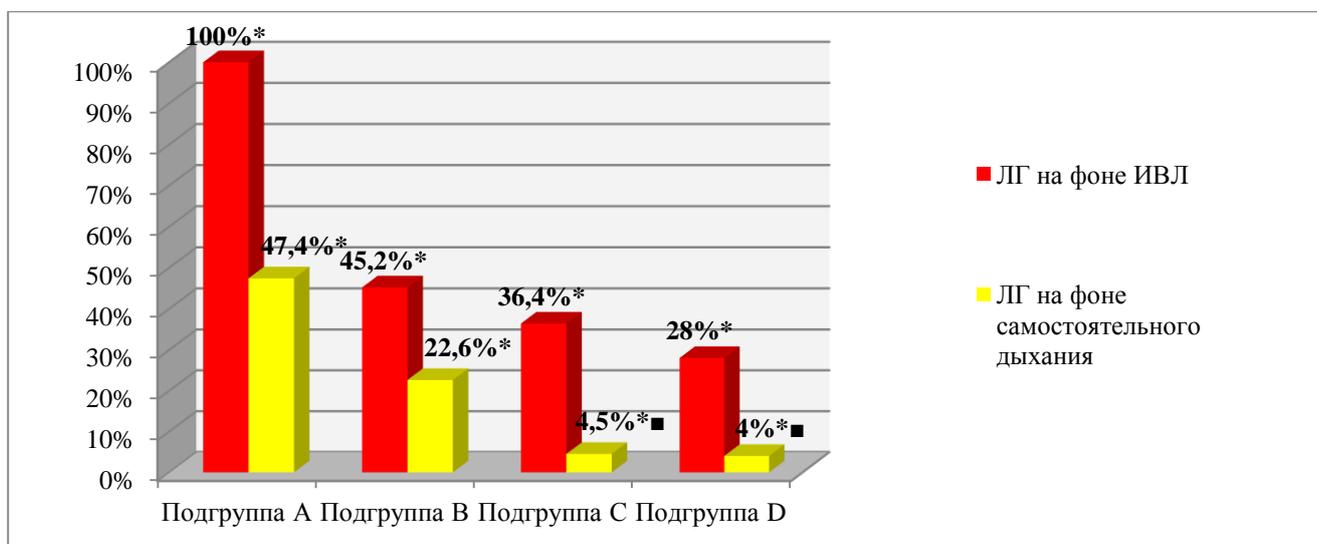
Спектр микрофлоры, выделенной из ТБА в неонатальном периоде у детей с БЛД в подгруппах С и D группы сравнения

Вид микроорганизма	Подгруппа С	Подгруппа D
	Классическая БЛД недоношенных (n=6),%	БЛД доношенных (n=1),%
Staphylococcus epidermidis	16,7	-
Enterobacter	16,7	100
Pseudomonas aeruginosae	83,3	-
Klebsiella pneumonia	50	100
Enterococcus faecium	33,3	-
Candida albicans	100	100

Согласно результатам доплер-эхокардиографического исследования, ЛГ на фоне ИВЛ не имела выраженного статистического различия в частоте выявления с основными группами исследования, сопоставимыми по гестационному возрасту с подгруппами А, В, С и D группы сравнения. Наименьшее количество случаев ЛГ на фоне самостоятельного дыхания было зафиксировано в подгруппах С и D: 4% и 4,5% соответственно. Максимальные значения данного показателя у пациентов группы сравнения были отмечены в подгруппах А и В (22,6% и 47,4% соответственно), что может быть связано со структурно-функциональной незрелостью ткани легких, предрасполагающей к диффузным отечно-инфильтративным паренхиматозным изменениям и склонностью к развитию ателектазов (рис.4.11.).

Рисунок 4.11.

Количество детей с ЛГ на фоне и после окончания ИВЛ в группе сравнения



* - $p < 0,05$ при сравнении количества случаев ЛГ на фоне и после окончания ИВЛ.

■ – нет достоверного различия между подгруппами.

Функционирующий артериальный проток имел место во всех подгруппах группы сравнения, с нарастанием частоты выявления ОАП по мере снижения на момент рождения (табл. 4.36.).

Таблица 4.36.

Количество случаев ОАП у пациентов группы сравнения

Количество пациентов с ОАП	Группа сравнения (n=97)			
	Подгруппа А (n=19), %	Подгруппа В (n=31), %	Подгруппа С (n=22), %	Подгруппа D (n=25), %
	89,5*	16,1*	9,1*	8*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В, С и D группы сравнения.

Следует отметить, что во всех случаях ОАП не требовал оперативной коррекции и закрывался самостоятельно к концу первого месяца жизни в подгруппе D, на втором месяце жизни в подгруппах В, С и к концу 3 месяца жизни в подгруппе А. Наличие гемодинамически значимого ОАП с необходимостью в оперативном закрытии, как и в основных 1, 2 и 3 группах, являлось критерием исключения из исследования.

Группа сравнения характеризовалась наиболее низкими показателями частоты развития ретинопатии I, II степени в исследуемой совокупности детей (табл. 4.37.).

Таблица 4.37.

Количество случаев ретинопатии у детей с БЛД в группе сравнения

Стадия ретинопатии	Подгруппа А (n=12), %	Подгруппа В (n=10), %	Подгруппа С (n=6), %
Ретинопатия I ст	41,7*	40	16,7*
Ретинопатия II ст	25*	20*	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А, В и С группы сравнения.

Сопоставление количества детей с ретинопатией в подгруппах А, В и С группы сравнения с показателями пациентов, рожденных в аналогичные сроки гестации, в основных группах исследования выявило достоверно ($p < 0,05$) более низкую частоту ретинопатии I и II степеней, а также отсутствие случаев ретинопатии III степени.

Согласно результатам катанестического наблюдения, имело место регрессирующее течение БЛД с клиническим выздоровлением к концу 2 года

жизни в подгруппах С, D и к концу 3 года жизни в подгруппах А и В. Снижение общего количества обострений БЛД сопровождалось уменьшением числа обострений, требующих стационарного лечения. «Новая» форма БЛД недоношенных, в отличие от классической формы БЛД недоношенных в подгруппе А, характеризовалась более легким течением с отсутствием статистически значимых различий в числе обострений и госпитализаций на 1-2 годах жизни с подгруппой С, где отмечено наиболее благоприятное течение данного заболевания (табл. 4.38., 4.39., 4.40., 4.41.).

Таблица 4.38.

Возрастные особенности характера течения БЛД у детей в подгруппе А группы сравнения

Показатель \ Возраст	Подгруппа А (n= 12)					
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=3)			«Новая» форма БЛД недоношенных (n=9)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Количество обострений (M±So)	5,5±0,6*	4,1±1,1*	2,8±0,2*	3,0±0,6*	1,3±0,7*	0,8±0,2*
Количество госпитализаций (M±So)	5,5±0,6*	3,5±0,4*	2,8±0,2*	1,5±0,6*	1,3±0,7*	0,8±0,2*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Таблица 4.39.

Возрастная динамика тяжести течения БЛД у детей в подгруппе А группы сравнения

Показатель \ Возраст	Подгруппа А (n= 12)					
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=3)			«Новая» форма БЛД недоношенных (n=9)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Легкое течение БЛД, %	66,7	66,7*	100	66,7	100*	100
Среднетяжелое течение БЛД, %	33,3	33,3	-	33,3	-	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» формой БЛД.

Таблица 4.40.

Возрастные особенности характера течения БЛД у детей в подгруппах В, С и D группы сравнения

Возраст / Показатель	Подгруппа В (n=10)			Подгруппа С (n=6)		Подгруппа D (n=1)	
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	0-1 год	1-2 года
Количество обострений (M±So)	4,1±0,4*	2,9±1,2*	1,2±0,6	2,9±0,8*	1,0±0,5*	3	2
Количество госпитализаций (M±So)	2,0±0,2	1,5±0,6	1,2±0,6	1,6±0,6	1,0±0,5	2	1

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами В, С и D группы сравнения.

Таблица 4.41.

Возрастная динамика тяжести течения БЛД у детей в подгруппах В, С и D группы сравнения

Возраст / Показатель	Подгруппа В (n=10)			Подгруппа С (n=6)		Подгруппа D (n=1)	
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	0-1 год	1-2 года
Легкое течение БЛД, %	70*	90*	100	83,3*	100*	100	100
Среднетяжелое течение БЛД, %	30*	10	-	16,7*	-	-	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами В, С и D группы сравнения.

Как показал проведенный корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 4.42., в группе сравнения имела место обратная зависимость тяжести течения БЛД от гестационного возраста пациентов. Сила взаимосвязи данных признаков во всех подгруппах группы сравнения была выше, что свидетельствовало о более выраженном регрессе структурно-функциональных изменений в бронхолегочной системе, обусловленных БЛД у

детей, не имеющих кислотно-пептического повреждения легких вследствие микроаспирации желудочного содержимого.

Таблица 4.42.

Характеристика силы корреляции тяжести течения БЛД и гестационного
возраста пациентов в группе сравнения

Подгруппа А (n=12), %		Подгруппа В (n=10), %	Подгруппа С (n=6), %	Подгруппа D (n=1), %
классическая БЛД недоношенных (n=3)	«новая» БЛД недоношенных (n=9)			
r= -0,51, p=0,005	r= -0,66, p=0,004	r= -0,67, p=0,003	r= -0,59, p=0,003	-

Иницирующим фактором обострений БЛД являлась, как правило, вирусная инфекция с последующим присоединением бактериальной флоры. У ряда детей имело место развитие пневмонического процесса. Проведенный сравнительный анализ данных катamnестического наблюдения пациентов на протяжении первых трех лет жизни (табл. 4.43) показал статистически значимое снижение общего количества случаев пневмонии в группе сравнения, отсутствие случаев пневмонии на первом году жизни в подгруппе D, на втором году жизни в подгруппах В, С и на третьем году жизни в подгруппе А.

Таблица 4.43.

Количество случаев пневмонии у детей с БЛД в группе сравнения

Возраст	Подгруппа А (n=12), %		Подгруппа В (n=10), %	Подгруппа С (n=6), %	Подгруппа D (n=1), %
	классическая БЛД недоношенных (n=3)	«новая» БЛД недоношенных (n=9)			
1 год жизни	8,3♦	16,7♦	20*	16,7*	-
2 года жизни	8,3	8,3	-	-	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами группы сравнения;

♦ - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» БЛД.

Как показало серологическое исследование, обострения БЛД в группе сравнения протекали с сероконверсией к хламидиям, микоплазмам, ЦМВ, ВПГ I и II типов. Частота выявления данных видов микроорганизмов во всех подгруппах группы сравнения в большинстве случаев не имела достоверных различий с показателями у пациентов 1, 2 и 3 групп, рожденных в аналогичные сроки гестации, а в ряде случаев, было отмечено нарастание частоты положительных серологических реакций. Выявлено увеличение количества пациентов с сероконверсией к ЦМВ, ВПГ I и II типов, в ряде случаев - к хламидиям, в сравнении с результатами, полученными в основных группах исследования (рис. 4.12. 4.13., 4.14., 4.15.).

Рисунок 4.12.

Серологический статус при обострении БЛД у пациентов в подгруппе А группы сравнения

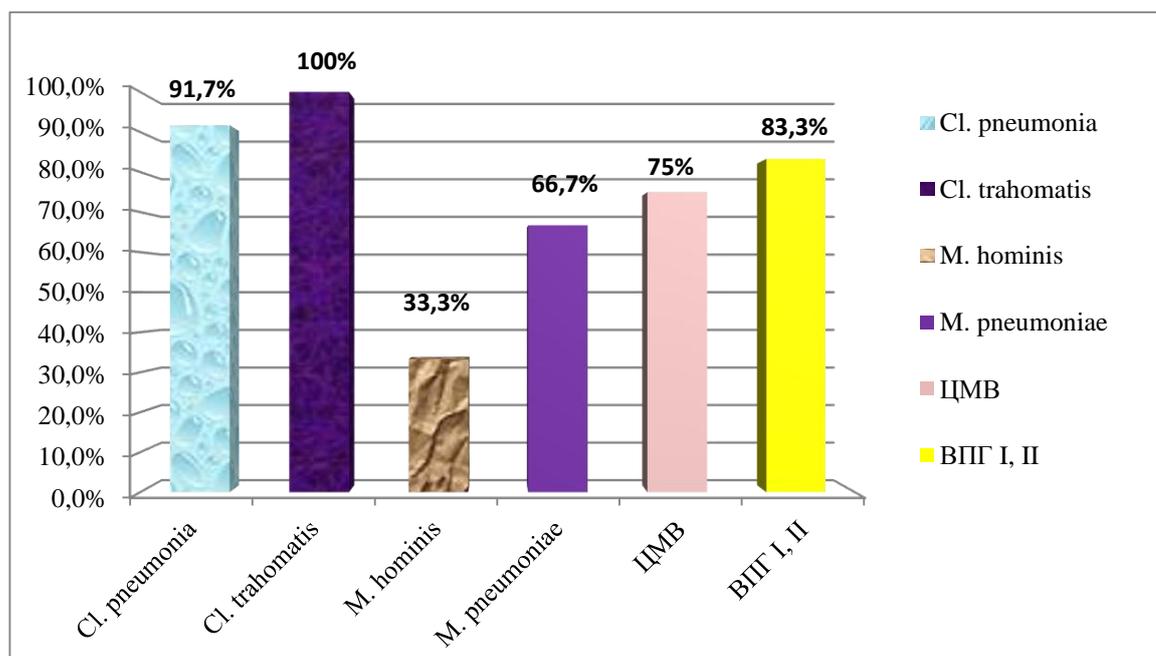


Рисунок 4.13.

Серологический статус детей при обострении БЛД в подгруппе В группы сравнения.

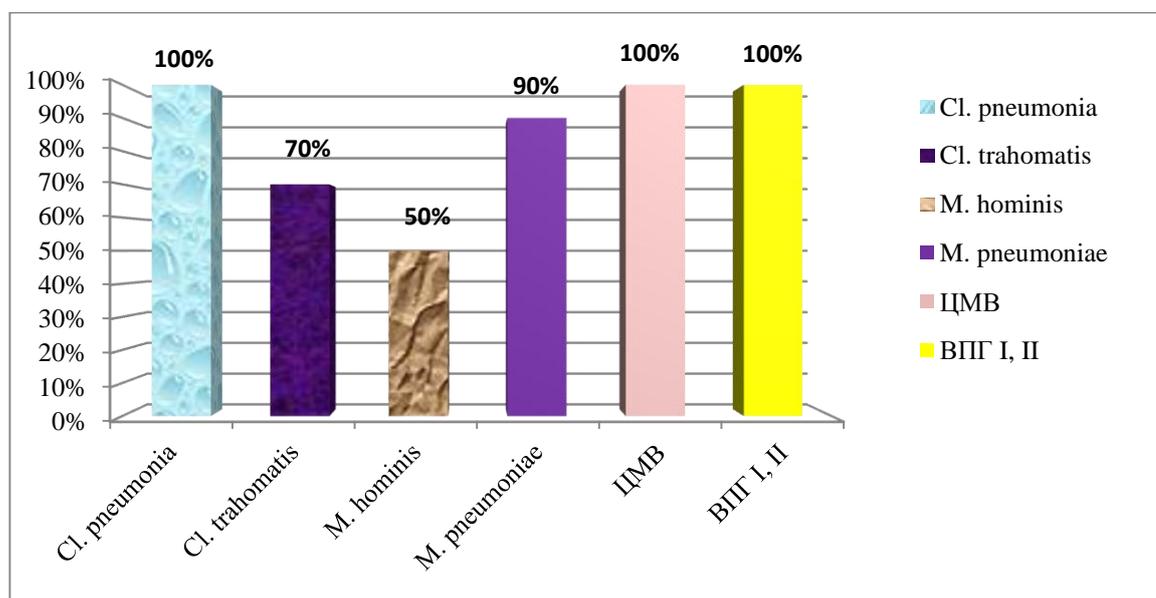
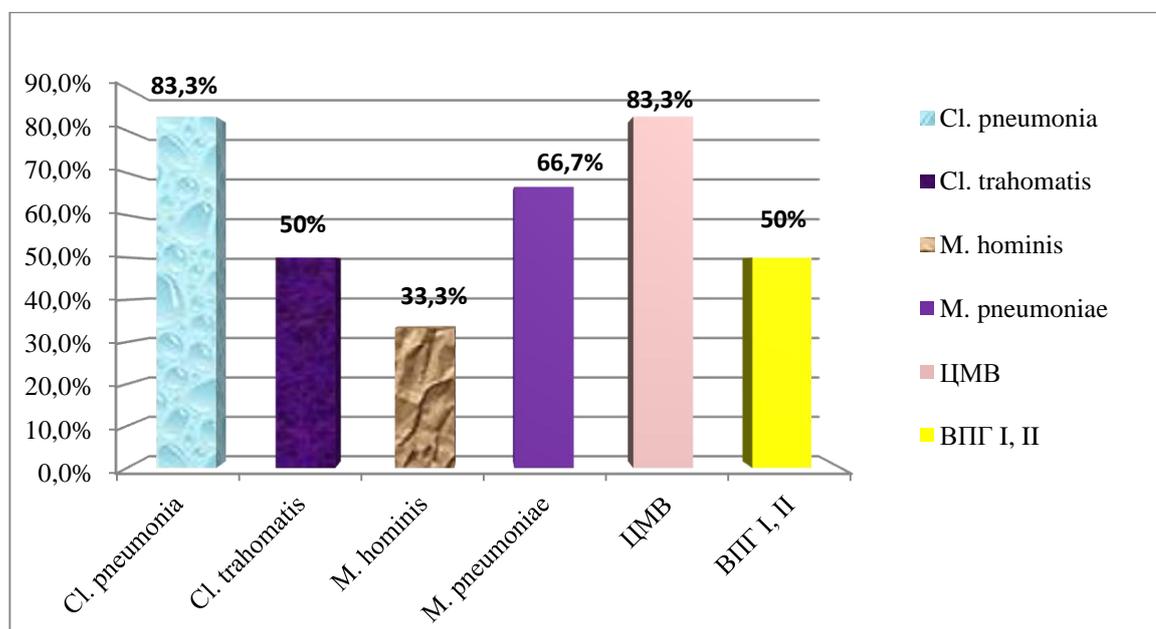
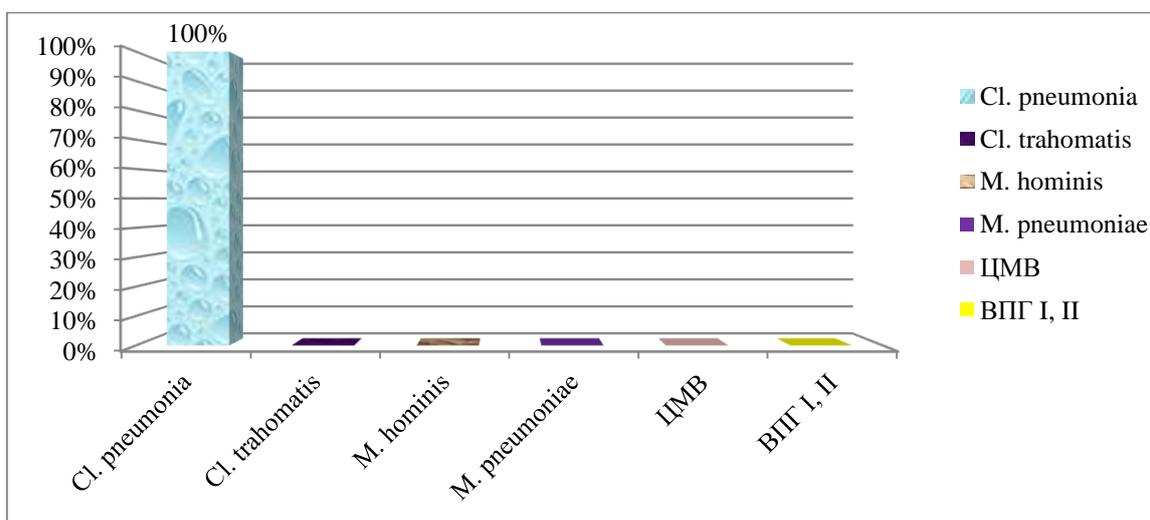


Рисунок 4.14.

Серологический статус детей при обострении БЛД в подгруппе С группы сравнения



Серологический статус детей при обострении БЛД в подгруппе D группы
сравнения



Более тяжелое течение БЛД и менее благоприятный прогноз в отношении дальнейшего структурно-функционального восстановления легких в 1, 2 и 3 группах исследования, несмотря на меньшую частоту инфицирования ЦМВ, ВПГ I и II типов, хламидиями, отсутствие выраженных различий в составе выделенной на этапе стационарного лечения микрофлоры, свидетельствует о высокой степени влияния сопутствующей патологии в виде кислотно-пептического повреждения трахеобронхиального дерева вследствие микроаспирации желудочного содержимого на активность процессов воспаления и репарации в процессе течения БЛД.

Согласно результатам катamnестического наблюдения, клиническое выздоровление к 3 году жизни имело место у детей с легким течением БЛД в подгруппах А (у детей с «новой» формой БЛД), В и С в 66,6%, 40% и 66,6% случаев соответственно. Легкое течение БЛД доношенных детей в группе сравнения приводило к развитию повторных эпизодов обструктивного бронхита при этом локальных фокусов пневмофиброза выявлено не было. В подгруппах, включающих недоношенных детей количество случаев рецидивирующего бронхита и БА нарастало по мере снижения гестационного возраста и увеличения тяжести течения БЛД. Так максимальное число детей,

имеющих в исходе БЛД рецидивирующий бронхит и БА, отмечено при классической форме БЛД в подгруппе А– 66,7% и 33,3% соответственно. Минимальное количество пациентов с бронхолегочной патологией в данный возрастной период было выявлено в подгруппе С, где в 16,7% случаев имело место развитие рецидивирующего бронхита и БА (табл. 4.44., 4.45.).

Таблица 4.44.

Исходы БЛД к 3 году жизни у детей в подгруппе А группы сравнения

	Подгруппа А (n=12)			
	Классическая форма БЛД недоношенных (n=3),%		«Новая» форма БЛД недоношенных (n=9),%	
	Легкое течение БЛД (n=2)	Среднетяжелое течение БЛД (n=1)	Легкое течение БЛД (n=6)	Среднетяжелое течение БЛД (n=3)
Рецидивирующий бронхит	66,7	-	-	11,1
Бронхиальная астма	-	33,3	-	22,2
Клиническое выздоровление	-	-	66,6	-

Таблица 4.45.

Исходы БЛД к 3 году жизни у детей в подгруппах В, С и D группы сравнения

	Подгруппа В (n=10),%		Подгруппа С (n=6),%		Подгруппа D (n=1),%
	Легкое течение БЛД (n=7)	Средне-тяжелое течение БЛД (n=3)	Легкое течение БЛД (n=5)	Средне-тяжелое течение БЛД (n=1)	Легкое течение БЛД (n=1)
Рецидивирующий бронхит	20*	-	16,7*	-	100
Бронхиальная астма	10	30*	-	16,7*	-
Локальный пневмосклероз	-	20	-	-	-
Клиническое выздоровление	40*	-	66,7*	-	-

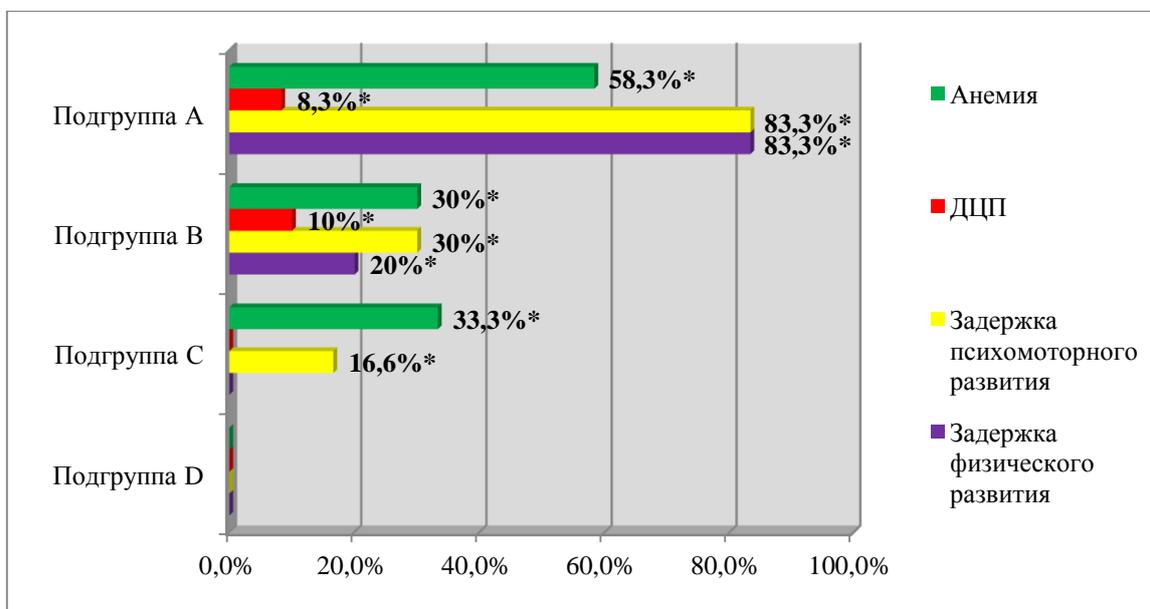
* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами В, С и D группы сравнения.

Следует отметить, что подобного регресса структурно-функциональных изменений легких, сформированных в ходе течения БЛД, в основных 1, 2 и 3 группах исследования отмечено не было: каждый пациент данных групп к 3 году жизни имел бронхолегочную патологию, течение которой сопровождалось выраженным обструктивным синдромом со склонностью к рецидивированию.

Коморбидная патология у пациентов группы сравнения в возрасте 3 лет, представленная анемией, задержкой психомоторного и физического развития отсутствовала в подгруппе D и встречалась в достоверно ($p < 0,05$) меньшем количестве случаев в подгруппах A, B, C в сравнении с результатами, полученными в 1, 2 и 3 группах. Наименьшие, но статистически значимые различия между основными группами исследования и группой сравнения имели место при сопоставлении числа случаев задержки психомоторного и физического развития, частота которых определялась, главным образом, степенью гестационной зрелости на момент рождения (рис. 4.16.).

Рисунок 4.16.

Катамнестическая оценка коморбидной патологии у детей с БЛД в группе сравнения в возрасте 3 года



* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами A, B, C и D группы сравнения.

Основываясь на полученных в результате настоящего исследования данных, можно сделать вывод о наиболее благоприятном варианте течения БЛД у детей группы сравнения, характеризующихся отсутствием микроаспирации желудочного содержимого. Анализ степени влияния сопутствующих факторов, представленных наследственной отягощенностью по заболеваниям бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта, антенатальной, интранатальной, метаболической, неврологической, инфекционной патологией, выявил отсутствие в ряде случаев статистически значимых различий при сопоставлении показателей в основных группах исследования и группе сравнения, либо нарастание частоты встречаемости некоторых факторов у пациентов группы сравнения. Следовательно, наиболее выраженным влиянием на характер течения БЛД обладает кислотно-пептическое и детергентное повреждение бронхолегочной системы, которое в комплексе с особенностями неврологического, инфекционно-воспалительного статуса, степенью гестационной зрелости, определяет прогноз формирования, тяжести течения и динамику последующего регресса структурно-функциональных изменений в легких при БЛД.

4.5. Сравнительный анализ особенностей течения БЛД у детей с различной выраженностью микроаспирации желудочного содержимого и без нее

Проведенное исследование показало, что из всех наблюдаемых детей основных групп, 3 группа пациентов отличалась наибольшим количеством случаев развития пневмонии в грудном и раннем возрасте (табл. 4.46).

Таблица 4.46.

Сравнительная характеристика количества случаев развития пневмонии у детей с БЛД в 1, 2 и 3 группах и группе сравнения

	1 группа (n=12)		2 группа (n=58)		3 группа (n=45)		Группа сравнения (n=29), %
	Под-группа 1А (n=9), %	Под-группа 1В (n=3), %	Под-группа 2А (n=51), %	Под-группа 2В (n=7), %	Классическая БЛД (n=29), %	«Новая» БЛД (n=16), %	
1й год жизни	22,2*	33,3*	27,5*	28,6*	51,7*♦	25*♦	20,7*
2й год жизни	-	-	11,8*	28,6*	34,5*♦	12,5♦	6,9*
3й год жизни	-	-	5,9	-	17,2♦	6,2♦	-

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей между 1, 2, 3 группами и группой сравнения;

♦ - $p < 0,05$ при сравнении показателей между классической и «новой» БЛД.

Сопоставляя полученные результаты в трех исследуемых группах, отмечено, что максимальная степень регресса тяжести течения БЛД в период с 1 по 3 год жизни, сопровождающаяся наиболее высокими показателями обратной корреляционной зависимости, отмечена в подгруппе 1А. Наименьший регресс клинической и морфологической картины БЛД имел место в 3 группе у пациентов с классической формой БЛД недоношенных, что может быть связано как с фиброзом легких, так и с кислотно-пептическим и детергентным поражением незрелых легких вследствие выраженной микроаспирации желудочного содержимого на фоне патологической гастроэзофагеальной регургитации и, в ряде случаев, дуоденогастральной регургитации.

Таблица 4.47.

Сравнительная характеристика силы корреляции тяжести течения БЛД и гестационного возраста пациентов в 1, 2, 3 группах и группе сравнения

Группы исследования	Коэффициент корреляции, достоверность
1 группа (n=12):	
-подгруппа 1А (n=9)	$r = -0,64, p = 0,001$
-подгруппа 1В (n=3)	$r = -0,45, p = 0,003$

Продолжение таблицы 4.31.

2 группа (n=58): -подгруппа 2А (n=51)	r= -0,58, p=0,004
-подгруппа 2В (n=7)	r= -0,43, p=0,005
3 группа (n=45): -классическая БЛД недоношенных (n=29)	r= -0,38, p=0,008
-«новая» БЛД недоношенных (n=16)	r= -0,61, p=0,005
Группа сравнения (n=29): -подгруппа А (n=12)	
-классическая БЛД недоношенных (n=3)	r= -0,51, p=0,005
-«новая» БЛД недоношенных (n=9)	r= -0,66, p=0,004
-подгруппа В (n=10)	r= -0,59, p=0,003
-подгруппа С (n=6)	r= -0,67, p=0,003
-подгруппа D (n=1)	-

Как показал проведенный корреляционный анализ, итоговая сравнительная характеристика которого представлена в таблице 4.47., в группе сравнения имела место обратная зависимость тяжести течения БЛД от гестационного возраста пациентов. Сила взаимосвязи данных признаков во всех подгруппах группы сравнения была выше, что свидетельствовало о более выраженном регрессе структурно-функциональных изменений в бронхолегочной системе, обусловленных БЛД, у детей, не имеющих кислотно-пептического повреждения легких вследствие микроаспирации желудочного содержимого.

4.6. Выделение прогностических критериев развития БЛД различной тяжести течения

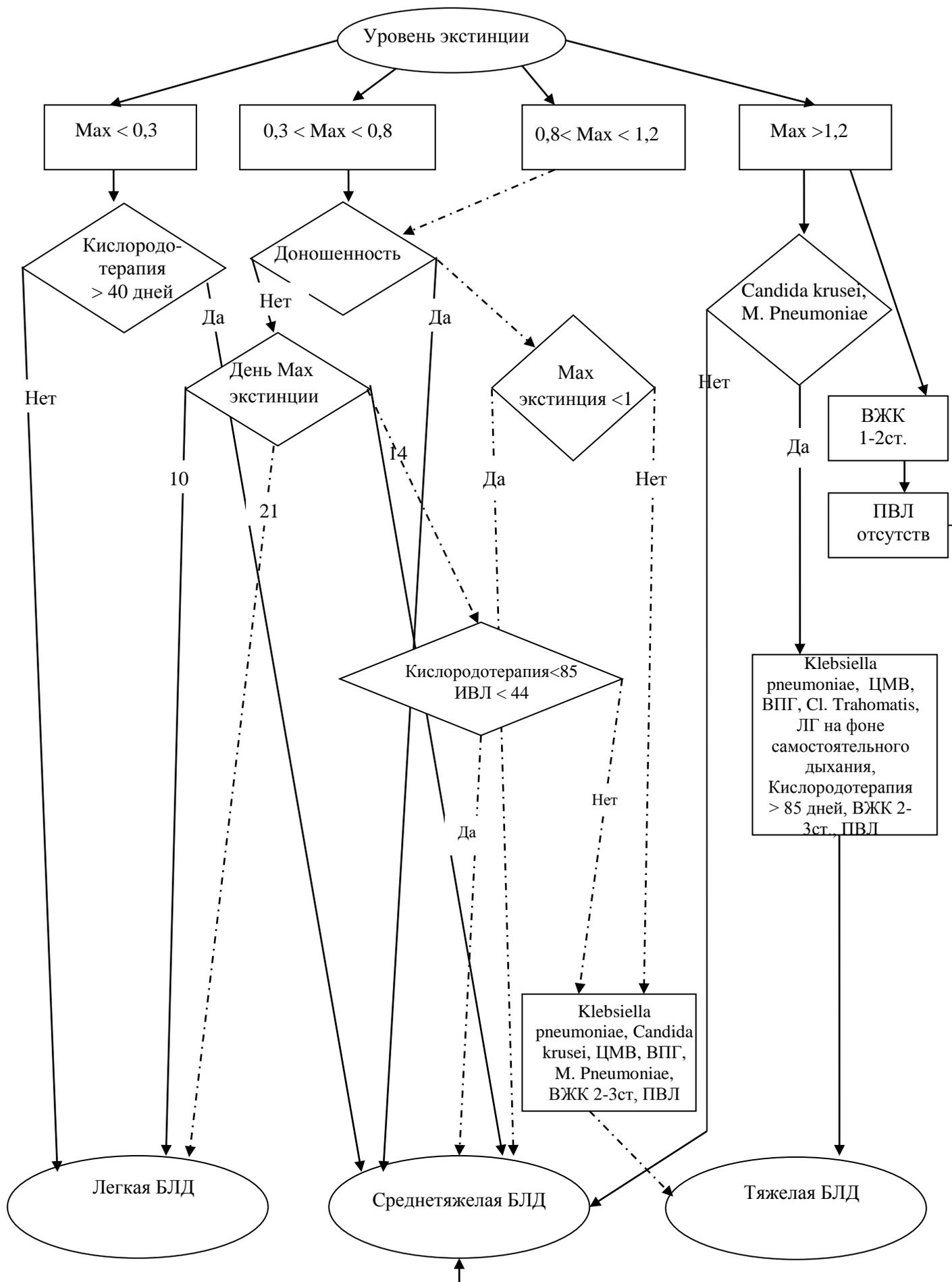
Учитывая многообразие патологических факторов антенатального и перинатального генеза, прямое негативное или опосредованно реализующееся (вследствие единства и функциональной взаимосвязи всех систем органов) действие которых способствовало формированию БЛД, с целью систематизации и выделения наиболее значимых этиопатогенетических влияний, нами был проведен факторный анализ. Экстинция характеризовалась увеличивающимися значениями факторных нагрузок по мере снижения гестационного возраста, что свидетельствовало о нарастании значимости микроаспирации в этиопатогенезе БЛД у детей, рожденных преждевременно.

Следует отметить, что нарастание значимости микроаспирации в развитии БЛД, по мере снижения гестационного возраста у детей в основных группах, сопровождалось снижением значимости инфекционных факторов, представленных возбудителями инфекционно-воспалительных процессов внутриутробного и постнатального периода (*Cl. Trahomatis*, *Cl. Pneumonia*, *M. Pneumoniae*, ЦМВ, ВПГ I и II типов, *Klebsiella pneumonia*, *Candida krusei*), что отражалось в более низких факторных нагрузках. В группе сравнения, в отличие от основных групп, инфекционные факторы совместно с продолжительностью ИВЛ и последующей кислородотерапии имели максимальные факторные нагрузки, а, следовательно, и максимальную значимость. Продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии у детей с микроаспирацией имели наибольшие факторные нагрузки во 2 группе. Таким образом, в 1 группе инфекционные факторы, продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии, а также микроаспирация желудочного содержимого имели равную значимость. Во 2 группе отмечено нарастание значимости микроаспирации желудочного содержимого, респираторной терапии и снижение значимости инфекционных факторов. В 3 группе наибольшие факторные нагрузки имели показатели микроаспирации желудочного содержимого. В группе сравнения наибольшую значимость имели инфекционные факторы и факторы респираторной терапии.

Основываясь на разработанном методе лабораторной диагностики микроаспирации желудочного содержимого, прогнозирования тяжести течения сопутствующей бронхолегочной патологии и результатах факторного анализа нами были составлены критерии прогнозирования тяжести течения формировавшейся БЛД у данной категории детей, представленные на рисунке 4.17.

Рисунок 4.17.

Прогностические критерии развития БЛД различной тяжести течения



Глава V

Комплексная терапия бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого

Полученные нами данные, в комплексе с проведенными ранее исследованиями, свидетельствуют о полиэтиологичности БЛД с многокомпонентностью и разнонаправленностью действия патологических факторов, результирующим эффектом которых является развитие фиброза легких.

Согласно результатам настоящего исследования, микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ, сопровождается большей частотой развития и более тяжелым течением БЛД, что свидетельствует о значимой роли в этиопатогенезе и патоморфозе данного заболевания кислотно-пептического повреждения легких. Кроме того, установлено, что более продолжительному действию таких основополагающих факторов в развитии БЛД как ИВЛ и высокие концентрации кислорода способствовали гестационная незрелость, инфекционно-воспалительный процесс, поражение ЦНС гипоксического, геморрагического, травматического, токсического генеза. Перечисленная патология помимо негативного влияния на функциональную активность бронхолегочной системы способствовала развитию гастроинтестинальных дисфункций с патологической гастроэзофагеальной регургитацией, а также угнетала антиаспирационные механизмы, создавая тем самым благоприятные условия для аспирации рефлюктата. Особое место в этиопатогенетической структуре БЛД занимает ятрогенное воздействие, представленное не только респираторной терапией, но и особенностями инфузионной, нутритивной поддержки, а также медикаментозной терапии.

Таким образом, целесообразным является при проведении комплексной терапии БЛД:

1) Антирефлюксных мероприятий, предотвращающих развитие и уменьшающих степень выраженности гастроэзофагеальной регургитации и снижающих вероятность аспирации желудочного содержимого;

2) Анализ и четкое аргументирование проводимой медикаментозной терапии, а именно целесообразность применения и дозы препаратов, обладающих дискинетическим побочным действием на желудочно-кишечный тракт.

5.1. Антирефлюксная терапия в зависимости от особенностей прогностических критериев развития БЛД.

В зависимости от активности пепсина в ТБА и основываясь на прогностических критериях вероятности формирования и тяжести течения БЛД, проводили следующие мероприятия.

При прогнозе легкого и среднетяжелого течения БЛД (экстинкция от 0,3 до менее 1,2), осуществляли следующие мероприятия:

1) контроль остаточного содержимого желудка с постепенным расширением объема энтерального питания на 8-10 мл/кг/сут в 1-2 дня у недоношенных детей и на 15-20 мл/кг/сут у доношенных детей;

2) головной конец кровати приподнят на 30°;

3) применение антирефлюксных смесей.

При прогнозе тяжелого течения БЛД (экстинкция от 1,2 до 1,7) осуществляли следующие мероприятия:

1) контроль остаточного содержимого желудка с расширением объема энтерального питания на 8-10 мл/кг/сут в 3-4 дня у недоношенных детей и на 15-20 мл/кг/сут у доношенных детей только при уменьшении выраженности микроаспирации о чем будет свидетельствовать уменьшение экстинкции до 1,0 и ниже;

2) при сохранении выраженной микроаспирации (экстинкция более 1,0) – сохранение трофического энтерального питания с преимущественным введением питательных веществ парентерально;

- 3) головной конец кроватки приподнят на 30°;
- 4) применение антирефлюксных смесей.

Нами проведен сравнительный анализ средних показателей экстинкции у детей, получавших антирефлюксные и стандартные адаптированные смеси. Согласно полученным результатам, наибольшую активность пепсина в ТБА при всех степенях гестации имели дети, получающие стандартную адаптированную смесь.

Различия в значениях экстинкции у пациентов, находящихся полностью на антирефлюксной смеси и у пациентов, получающих антирефлюксную смесь в составе энтерального питания стандартной адаптированной смесью, были наиболее выраженными у доношенных детей, по мере снижения отмечалось уменьшение значимости различий в значениях экстинкции (табл.5.1.).

Таблица 5.1.

Средние значения экстинкции в зависимости от гестационного возраста и вида энтерального питания в первый месяц жизни

Смесь	Срок гестации, недели			
	38 и более	37-35	34-29	менее 29
	Экстинкция (M±So)			
Антирефлюксная (n=21)	(n=14) 0,617±0,024	(n=4) 0,412±0,008	(n=3) 0,956±0,005	-
Антирефлюксная + стандартная адаптированная (или грудное молоко) (n=107)	(n=32) 0,655±0,018*	(n=7) 0,437±0,011*	(n=57) 0,962±0,025*	(n=11) 1,285±0,027*
Стандартная адаптированная (n=148)	(n=54) 0,716±0,035*	(n=10) 0,504±0,036*	(n=48) 1,029±0,017*	(n=36) 1,533±0,014*

*-p<0,05 при сравнении показателей у детей, получавших антирефлюксную смесь+стандартную адаптированную смесь и детей получавших только стандартную адаптированную смесь.

По результатам исследования проведена сравнительная оценка средних значений экстинкции в зависимости от применяемой смеси (табл.5.2.).

Таблица 5.2.

Средние значения экстинкции на фоне применения различных
антирефлюксных смесей

Смесь	Срок гестации, недели			
	38 и более	37-35	34-29	менее 29
	Экстинкция (M+n)			
Нутрилак антирефлюксный (n=8)	(n=5) 0,604±0,007	(n=2) 0,412±0,003	(n=1) 0,951	-
Нутрилак антирефлюксный + стандартная адаптированная смесь (n=30)	(n=12) 0,637±0,014	(n=2) 0,426±0,005	(n=11) 0,969±0,015	(n=5) 1,293±0,019
Нутрилон антирефлюксный (n=5)	(n=3) 0,636±0,005	(n=1) 0,419	(n=1) 0,954	-
Нутрилон антирефлюксный + стандартная адаптированная смесь (n=19)	(n=9) 0,649±0,016	(n=2) 0,444±0,007	(n=7) 0,971±0,011	(n=1) 1,287
НАН антирефлюксный (n=3)	(n=3) 0,598±0,003	-	-	-
НАН антирефлюксный + стандартная адаптированная смесь (n=28)	(n=5) 0,631±0,006	(n=1) 0,427	(n=18) 0,962±0,014	(n=4) 1,289±0,006
Фрисовом (n=2)	(n=1) 0,611	(n=1) 0,414	-	-
Фрисовом + стандартная адаптированная смесь (n=17)	(n=4) 0,633±0,008	(n=1) 0,434	(n=11) 0,968±0,007	(n=1) 1,292
Семилак антирефлюксный (n=3)	(n=2) 0,629±0,002	-	(n=1) 0,955	-
Семилак антирефлюксный + стандартная адаптированная смесь (n=13)	(n=2) 0,662±0,004	(n=1) 0,421	(n=10) 0,975±0,008	-

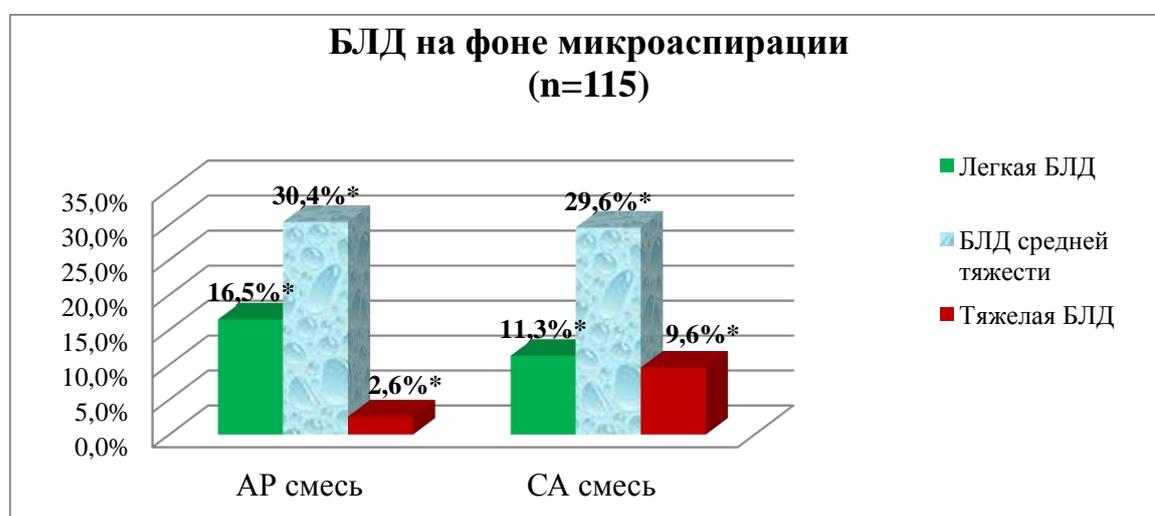
Следует отметить, что при всех видах антирефлюксных смесей и подходах к энтеральному питанию (антирефлюксная смесь или

антирефлюксная смесь в комплексе со стандартной адаптированной смесью) значения экстинкции были достоверно ($p=0,005$) меньше в сравнении с пациентами, получающими энтерально исключительно стандартную адаптированную смесь. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимом клиническом эффекте применения антирефлюксных смесей в составе энтерального питания у детей, получающих респираторную терапию в неонатальном периоде.

Согласно результатам исследования с оценкой тяжести течения БЛД у детей, получавших в составе энтерального питания антирефлюксную смесь отмечалось более благоприятное течение БЛД с выраженным регрессом клинических проявлений и меньшим числом обострений, требовавших госпитализации, что согласуется с более низкими значениями экстинкции в ТБА (рис. 5.1.).

Рисунок 5.1.

Количество случаев и тяжесть течения БЛД в зависимости от вида энтерального питания в неонатальном периоде



- АР – антирефлюксная смесь, СА – стандартная адаптированная смесь.

*- $p<0,05$ при сравнении показателей у детей, получавших АР смесь + СА смесь и детей получавших только СА смесь.

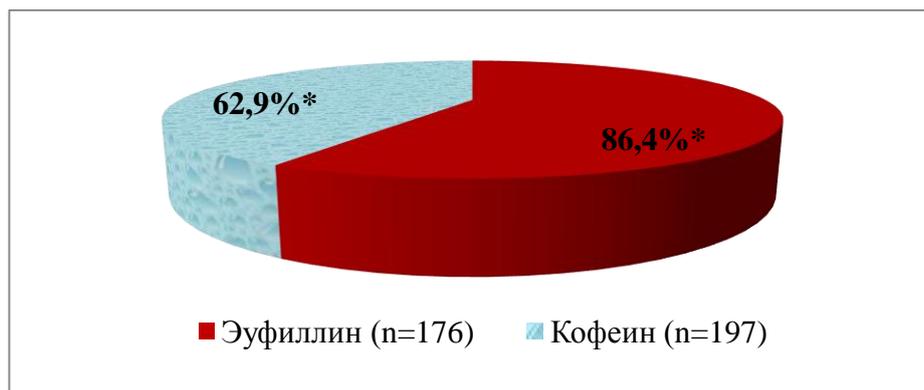
5.2. Анализ влияния терапии метилксантинами на выраженность микроаспирации желудочного содержимого.

В процессе настоящего исследования проведена сравнительная оценка выраженности влияния системных метилксантинов эуфиллина и кофеина на функциональную активность верхних отделов желудочно-кишечного тракта посредством определения значений экстинкции в ТБА.

Как показал анализ частоты случаев микроаспирации желудочного содержимого в зависимости от применяемого системного метилксантина, диагностически значимая экстинкция (более 0,3) определялась достоверно ($p=0,0002$) чаще у пациентов, получавших эуфиллин (рис. 5.2.).

Рисунок 5.2.

Сравнительный анализ количества случаев микроаспирации желудочного содержимого у детей, получавших эуфиллин и кофеин



* - $p<0,05$ при сравнении частоты микроаспирации желудочного содержимого у детей, получавших эуфиллин и кофеин.

Помимо количества случаев микроаспирации, в процессе анализа полученных результатов проведена оценка максимальных значений экстинкции у детей с микроаспирацией желудочного содержимого получающих эуфиллин и кофеин. Выявлена более выраженная ($p<0,05$) микроаспирация желудочного содержимого у пациентов различного гестационного возраста, получавших эуфиллин (табл.5.3.).

Таблица 5.3.

Максимальные значения экстинкции в зависимости от применяемого
системно метилксантина

Метилксантин	Эуфиллин (n=152)	Кофеин (n=124)
Экстинкция в 1 группе	(n=28)0,497±0,029*	(n=16)0,326±0,036*
Экстинкция во 2 группе	(n=101)1,118±0,025*	(n=84)0,931±0,017*
Экстинкция в 3 группе	(n=23)1,542±0,033*	(n=24)1,408±0,021*

*- $p < 0,05$ при сравнении экстинкции у детей, получавших эуфиллин и кофеин.

Анализ динамики значений экстинкции в зависимости от средних суточных доз эуфиллина в составе комплексной терапии детей выявил нарастание активности пепсина в ТБА по мере увеличения дозы эуфиллина ($p_1=0,05$, $p_2=0,037$, $p_3=0,002$ – в 1, 2 и 3 группах соответственно). При этом для доношенных детей и детей, рожденных на сроке гестации 37-35 недель доза эуфиллина, сопровождающаяся нарастанием активности пепсина составила 3,5 мг/кг/сут и выше, тогда как пациенты, рожденные в более ранние сроки гестации имели значимое нарастание экстинкции уже при дозе 2,5 мг/кг/сут (табл. 5.4.).

Таблица 5.4.

Взаимосвязь средних доз эуфиллина и максимальных значений экстинкции у
детей с микроаспирацией желудочного содержимого

Доза эуфиллина, мг/кг/сут	1,5-2	2,5 - 3	3,5 - 4	4,5 - 5
Экстинкция в 1 группе (n=28)	0,332±0,015	0,356±0,027*	0,458±0,031*	0,524±0,068*
Экстинкция во 2 группе (n=101)	0,825±0,107*	0,951±0,114*	1,032±0,073*	1,129±0,027*
Экстинкция в 3 группе (n=23)	1,272±0,036*	1,346±0,085*	1,528±0,059*	1,583±0,024*

*- $p < 0,05$ при сравнении экстинкции в зависимости от дозы эуфиллина.

Таким образом, можно предположить, что эуфиллин, по сравнению с кофеином, обладает более выраженным негативным влиянием на функциональную активность желудочно-кишечного тракта. Толерантность к побочным эффектам эуфиллина снижается по мере уменьшения гестационного возраста.

Глава VI

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхолегочная патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости детей всех возрастных групп. Совершенствование перинатальной, интранатальной медицины, методов неонатальной реанимации повысило выживаемость детей, нуждающихся в респираторной поддержке. Однако на фоне снижения летальности в данной группе отмечается рост хронической бронхолегочной патологии, представленной, главным образом, БДЛ [65, 148].

Согласно современному определению одним из наиболее значимых факторов в развитии БЛД является ятрогенное воздействие в виде проведения искусственной вентиляции легких и кислородотерапии [21, 29, 65, 70, 146, 147, 148, 149, 152]. Полиэтиологичность данного заболевания делает актуальным изучение сочетанной патологии с целью определения степени ее влияния на структурно-функциональное ремоделирование легких, имеющего место при БЛД. В настоящее время незаслуженно мало внимания уделяется изучению взаимосвязи микроаспирации желудочного содержимого на фоне функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и БЛД.

Наиболее распространенным функциональным нарушением желудочно-кишечного тракта у новорожденных детей является гастроэзофагеальная регургитация [24, 307], однако существует ряд патологических состояний, при которых регургитация желудочного содержимого систематически происходит выше дистального отдела пищевода с последующей микроаспирацией. В настоящее время нет четких, объективных универсальных критериев дифференциальной диагностики между патологической гастроэзофагеальной регургитацией и срыгиваниями, применимых у детей различного гестационного возраста. Это, в частности, обусловлено диагностическими трудностями, связанными с невозможностью практического применения стандартных методов верификации патологической гастроэзофагеальной регургитации у

детей, рожденных с массой тела менее 1500 грамм [322]. Как следствие, имеет место назначение терапии, несоответствующей истинной тяжести состояния, что может приводить к хроническому течению заболевания с микроаспирацией желудочного содержимого, протеолитическим повреждением и последующим фиброзированием ткани легкого, снижению качества жизни, а в ряде случаев, к инвалидности.

Патологическая гастроэзофагеальная регургитация, сопровождающаяся микроаспирацией желудочного содержимого, встречается у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, асфиксию [169], имеющих лактазную недостаточность, структурно-функциональные нарушения в гастроинтестинальной системе на фоне инфекционно-воспалительного процесса, а также генетическую детерминацию в развитии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта [24, 251, 252].

Наибольшую предрасположенность к микроаспирации желудочного содержимого имеют недоношенные и морфологически незрелые новорожденные. К факторам, способствующим микроаспирации у детей данной группы относятся незрелость нижнего пищеводного сфинктера, малая емкость желудка, снижение моторики желудочно-кишечного тракта с задержкой эвакуации содержимого желудка, наличие назогастрального зонда в связи с незрелостью, дискоординацией рефлексов сосания и глотания, интубация, седация на фоне искусственной вентиляции легких [258, 314].

Микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких усугубляет повреждение легочной ткани гипероксией, баро- и волюмотравмой, а также течением инфекционного процесса (пневмонией).

Кислое желудочное содержимое, протеолитические ферменты вызывают воспалительную реакцию в дыхательных путях с повышением содержания интерлейкина-8, полиморфноядерных лейкоцитов, выходом и дегрануляцией нейтрофилов, а также оказывают непосредственное повреждающее действие на

слизистую оболочку дыхательных путей. Повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла легких с развитием некардиогенного интерстициального или альвеолярного отека легких [364, 382].

Несмотря на значимый прогресс в изучении БЛД на современном этапе, имеются достаточно скудные данные о роли микроаспирации желудочного содержимого в этиопатогенезе и патоморфозе БЛД, а также о методах верификации микроаспирации на ранних этапах у детей различного гестационного возраста и мерах по предотвращению ее развития, что и определило **цель нашего исследования**, состоящую в определении влияния микроаспирации желудочного содержимого на развитие и течение БЛД у детей, с последующей разработкой алгоритма обследования, методов комплексной терапии, повышающих эффективность лечения и улучшающих прогноз.

Согласно цели и задачам исследование состояло из 3 этапов.

Первый этап выхаживания проходил в отделении детской реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». На втором этапе дети находились в отделении патологии недоношенных №4 и отделении патологии новорожденных №3 БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». Катамнестическое наблюдение на третьем этапе осуществлялось консультативно на базе отделения консультативной поликлиники БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». При обострениях БЛД, требовавших стационарного лечения, дети госпитализировались в отделение патологии раннего детского возраста БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». Дизайн исследования: см. рисунок из главы 2 - 2.1.

В зависимости от степени выраженности микроаспирации желудочного содержимого, дети в неонатальном периоде были подразделены на 4 группы.

Первую группу составили 44 ребенка (11,8%) с экстинкцией в ТБА от 0,3 до 0,8. В данную группу вошел 21 ребенок, рожденный преждевременно (подгруппа 1А) в 35-37 недель и 23 доношенных ребенка (подгруппа 1В).

Вторая группа была представлена 185 детьми (49,6%) с экстинкцией в ТБА от 0,8 до 1,2. Дети второй группы подразделялись на 108 недоношенных (подгруппа 2А) со сроками гестации при рождении 34-32 недели (56 детей) и 31-29 недель (52 ребенка) и 77 доношенных детей (подгруппа 2В).

Третья группа включала 47 младенцев (12,6%), родившихся преждевременно с гестационным возрастом менее 29 недель, имеющих выраженную гастроэзофагеальную регургитацию с высокой степенью активности пепсина в ТБА и экстинкцией от 1,2 до 1,7.

Группу сравнения составили дети с минимальными значениями экстинкции в ТБА - менее 0,3, являющимися диагностически и прогностически незначимыми – 97 детей (26,0%). Из них: 22 ребенка (подгруппа А) были рождены преждевременно в сроке гестации 37-35 недель, 31 ребенок (подгруппа В) с гестационным возрастом 34-29 недель, 19 детей (подгруппа С), с гестационным возрастом менее 29 недель и 25 пациентов (подгруппа D) были доношенными.

Генеалогический анамнез

Анализ генетической предрасположенности к развитию бронхолегочной патологии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта выявил, что у детей с микроаспирацией желудочного содержимого количество случаев хронической патологии пищеварения у родственников статистически значимо ($p < 0,00005$) преобладало в сравнении с пациентами, не имевшими микроаспирации. При этом отмечено нарастание наследственной отягощенности по данному признаку по мере снижения . Так, семейная отягощенность по заболеваниям гастроинтестинального тракта в 1, 2, 3 группах и группе сравнения составила 29,5%, 40%, 61,7% и 13,4% соответственно.

Полученные данные в комплексе с результатами исследования ТБА на наличие и активность пепсина свидетельствуют, что наследственная предрасположенность к заболеваниям желудочно-кишечного тракта способствует, в комплексе с другими патогенетическими факторами, развитию более выраженных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта с микроаспирацией желудочного содержимого.

Количество случаев наследственной предрасположенности к бронхолегочным заболеваниям характеризовалось менее значимым нарастанием от 1 группы к 3 группе, при этом общее число случаев хронической патологии органов дыхания у родственников в исследуемой совокупности детей с микроаспирацией желудочного содержимого, равное 44,2%, не имело статистически значимых различий с группой сравнения, где данный показатель составил 43,3%. Сравнительный анализ наследственной отягощенности по atopической патологии выявил отсутствие достоверных различий в частоте случаев между основными группами исследования и группой сравнения. Следовательно, генетическая отягощенность по заболеваниям органов дыхания и атопии имела равную значимость, как в основных группах исследования, так и в группе сравнения. Можно предположить, что основополагающую роль в большей частоте развития хронической бронхолегочной патологии в 1, 2 и 3 группах играла микроаспирация желудочного содержимого в комплексе с другими перинатальными и постнатальными патологическими факторами.

Акушерско-гинекологический и соматический анамнез

Согласно полученным данным, у всех, включенных в исследование матерей, имело место патологическое течение беременности с гестозом, хронической фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода, анемией, острой и хронической инфекционной вирусно-бактериальной пульмонологической, гинекологической, мочевыделительной патологией,

дисметаболическими процессами, нарушающими адекватное развитие плода, приводящими к внутриутробному инфицированию, гипотрофии плода и преждевременному рождению.

Наиболее выраженной отягощенностью акушерско-гинекологического и соматического анамнеза характеризовались матери во 2 и 3 группах. В данных двух группах достоверно ($p < 0,005$) чаще встречались рождение недоношенных детей, самопроизвольное прерывание беременности, медицинские аборт в анамнезе. Замершая беременность, часто связанная с активным инфекционно-воспалительным процессом, декомпенсацией защитных механизмов маточно-плацентарного комплекса и плода при интенсивном действии патологических факторов, имела место только у матерей во 2й и 3й группах. Частота бесплодия в группе сравнения была достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в остальных группах, между которыми не было статистически значимых различий по данному показателю. В основном проценте случаев беременность во всех группах наступала самостоятельно. К вспомогательным репродуктивным технологиям, а именно - экстракорпоральному оплодотворению, прибегли в 2,7% (10) случаев от общего числа матерей, включенных в исследование.

Оценка гинекологического анамнеза выявила высокую частоту инфекционной патологии репродуктивной системы включающей сальпингоофорит, бактериальный вагиноз, кольпит кандидозной этиологии у матерей, главным образом, во 2 и 3 группах, при этом максимальную ($p < 0,05$) отягощенность по воспалительным заболеваниям половой сферы имели матери в 3 группе.

Инфекционная патология других систем органов, представленная острым гестационным или хроническим в стадии обострения пиелонефритом, тонзиллитом, бронхитом, циститом достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась также в 3 группе.

Как показал анализ результатов, проводимых в период беременности, серологических методов исследования, во всех группах преобладала

сероконверсия к хламидиям, ВПГ I типа, при этом данными инфекциями достоверно ($p < 0,05$) чаще страдали матери в 3 группе: 25,5%, 27,6% и 44,7% соответственно.

В связи с высокой степенью отягощенности акушерско-гинекологического анамнеза и широким спектром инфекционно-воспалительной патологии репродуктивной, бронхолегочной, мочевыделительной систем, беременность у 99,2% включенных в исследование матерей характеризовалась наличием осложнений. Угроза прерывания в ранние сроки, имела место у 68,2% женщин в 1 группе, 71,4% - во 2 группе и 95,7% - в 3 группе. В группе сравнения патологическое течение беременности на ранних этапах выявлено в достоверно ($p < 0,005$) меньшем проценте случаев – у 53,6% матерей. Обращает на себя внимание, что для данной группы были характерны наиболее низкие показатели по всем патологическим факторам, действующим на плод со стороны матери.

Патологическое течение II половины беременности отмечено практически у всех женщин, включенных в исследование (99%). Преэклампсия достоверно ($p < 0,05$) чаще встречалась в 3 группе – в 14,9% случаев. Согласно данным нашего исследования, анемия, в период беременности была широко распространенной патологией и присутствовала у 34,1% в 1 группе, 41,6% женщин во 2 группе и 59,6% женщин в 3 группе. В группе сравнения данный показатель был достоверно ($p < 0,05$) ниже и составил 29,9% случаев.

Кесарево сечение в исследуемых группах проводилось достаточно часто: 47,7% в 1 группе, 49,2% - во 2 группе, 31,9% - в 3 группе, 48,5% в группе сравнения, в целом - 46,6% от общего количества матерей (в 18,2% из них показанием к кесареву сечению была преждевременная отслойка плаценты). Высокая частота оперативного родоразрешения была связана с крайне неблагоприятным антенатальным фоном, отягощенным множеством патологических факторов, дестабилизирующих трофические, метаболические процессы плода, создающих угрозу для жизни матери, что делало

невозможным дальнейшее внутриутробное развитие, исключало возможность благополучного течения родов естественным путем и требовало родоразрешения посредством операции кесарева сечения. Самостоятельные роды протекали с осложнениями у 95,1% женщин, включенных в исследование. Патология интранатального периода была представлена, главным образом, длительным безводным промежутком – 37,8% и быстрыми родами – 34,1% от общего числа женщин, включенных в исследование.

Все вышеперечисленные антенатальные патологические факторы способствовали развитию фетоплацентарной недостаточности с нарушением барьерной, трофической и др. функций плаценты, что приводило к хронической внутриутробной гипоксии, гипотрофии, инфицированию плода, а агрессивные интранатальные факторы оказывали непосредственное повреждающее действие, сопровождающееся натальными травмами. В результате, создавалась основа для патологического течения раннего неонатального периода с нарушением механизмов адаптации и необходимостью в проведении интенсивной медикаментозной терапии и респираторной поддержке.

Таким образом, изучение антенатального и перинатального анамнеза выявило наличие широкого спектра патологических факторов, агрессивно действующих на плод, оказывая как непосредственное повреждающее действие на ткани, так и нарушая функциональную активность систем органов за счет дисбаланса в механизмах центральной нейроэндокринной и периферической вегетативной регуляции их функции в постнатальном периоде. Рассматривая организм как единую систему и, учитывая склонность к генерализации патологических процессов в организме плода и новорожденного ребенка, следует отметить, что действие вышеперечисленных агрессивных факторов приводит к формированию полиорганной патологии, взаимодействующей друг с другом по типу взаимного отягощения. Как показало проведенное исследование, пренатальный и интранатальный период у всех детей, включенных в исследование, характеризовался наличием большого количества

негативных воздействий, способствующих развитию бронхолегочной и гастроинтестинальной патологии. Так, антенатальное инфицирование пода с развитием внутриутробной пневмонии, нарушение трофической функции плаценты на фоне инфекционной, соматической патологии и никотиновой зависимости матери, преждевременное рождение с морфофункциональной незрелостью всех систем органов – приводят к развитию синдрома дыхательных расстройств раннего неонатального периода с необходимостью проведения респираторной терапии, нарушению функциональной активности желудочно-кишечного тракта, в частности нижнего пищеводного сфинктера с развитием патологической гастроэзофагеальной регургитации, а также к функциональному или органическому поражению рефлекторной дуги, ответственной за защитные реакции верхних или нижних дыхательных путей, препятствующих аспирации.

Частота и динамика выраженности микроаспирации в неонатальном периоде

Согласно полученным результатам, из 373 детей, включенных в исследование, микроаспирация желудочного содержимого была выявлена у 276 пациентов (74%) ($p < 0,05$). Выраженность микроаспирации и динамика активности пепсина в ТБА определялись гестационным возрастом, неврологическим статусом, особенностями течения инфекционно-воспалительного процесса, а также наличием и характером функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.

Активность пепсина в ТБА нарастала по мере снижения гестационного возраста с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель (экстинкция 1,2-1,7). В подгруппах 1А, 1В и 2В отмечено волнообразное изменение активности пепсина в ТБА с нарастанием значений экстинкции, а следовательно, и выраженности микроаспирации к 12-17 дням жизни с последующим снижением к 22-24 дням жизни. В подгруппе 2А и 3

группе микроаспирация желудочного содержимого имела прогрессирующий характер с максимальными значениями экстинкции на 22-24 дни жизни. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [24], выявивших нарастание дисфункций верхних отделов желудочно-кишечного тракта на 3-4 неделе жизни у детей рожденных преждевременно, в частности, в связи с созреванием НПС на фоне нарушения его функциональной активности (табл. 6.1.).

Таблица 6.1.

**Динамика значений экстинкции у пациентов с микроаспирацией в
неонатальном периоде**

	Дни жизни				
	2-4	4-6	11-13	15-17	22-24
Подгруппа 1А (n=21)	0,394±0,027	0,419±0,015	0,539±0,024*	0,516±0,014*	0,431±0,015*
Подгруппа 1В (n=23)	0,325±0,018	0,361±0,012	0,483±0,031*	0,451±0,011*	0,427±0,009*
Подгруппа 2А (n=108)	0,931±0,044	0,985±0,014	1,036±0,028*	1,117±0,015*	1,133±0,012*
Подгруппа 2В (n=77)	0,852±0,027	0,893±0,016	0,932±0,012*	0,995±0,028*	0,942±0,007*
3 группа (n=47)	1,263±0,027	1,275±0,031	1,517±0,046*	1,592±0,018*	1,647±0,022*

*- $p < 0,05$ при сравнении с показателем на 2-4 дни исследования.

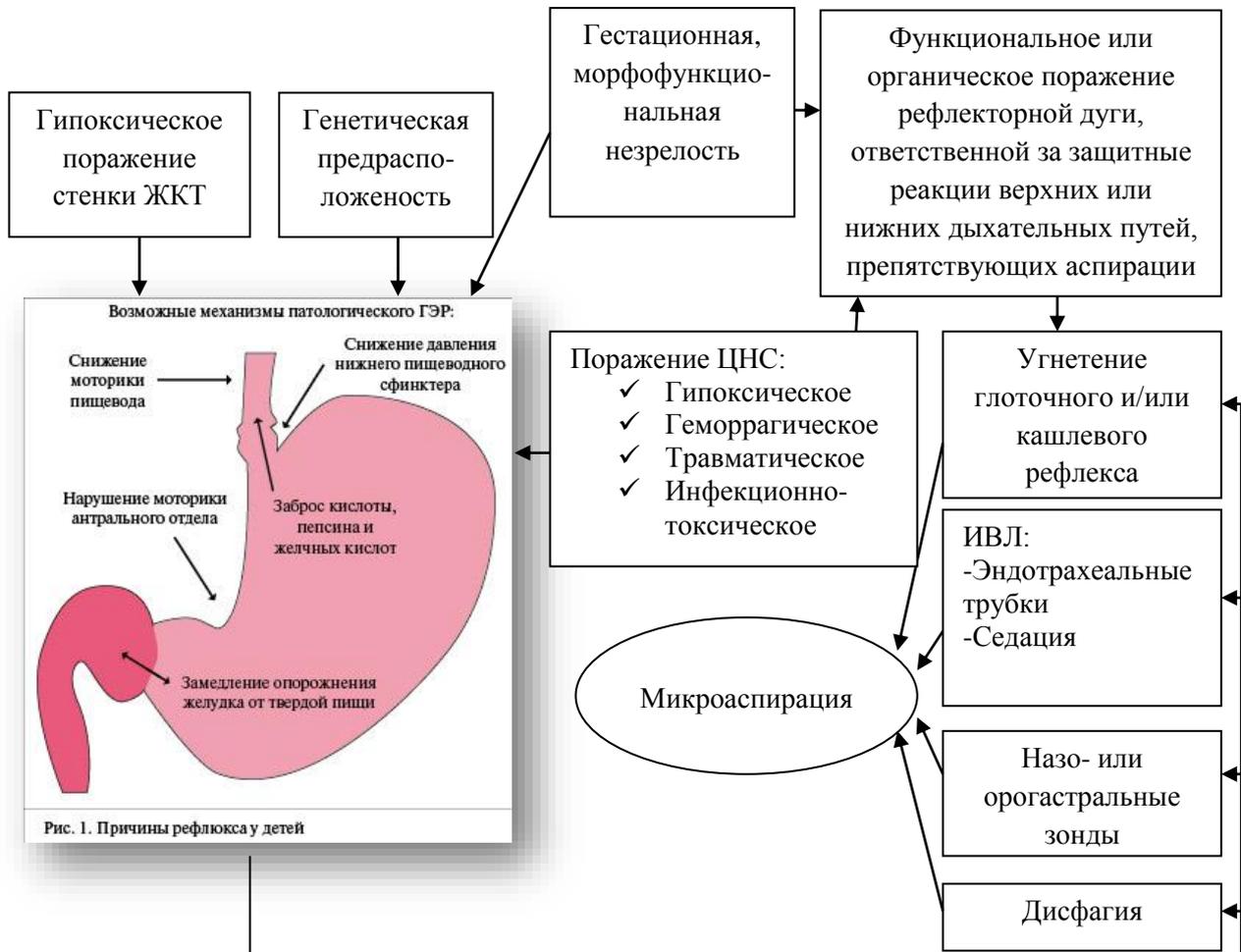
**Особенности функциональных нарушений желудочно-кишечного
тракта и взаимосвязь с неврологической патологией**

В связи с выраженным влиянием церебральной гипоксии, ишемии антенатального и перинатального генеза на характер течения сопутствующей патологии ряда систем органов, посредством нарушения механизмов вегетативной регуляции функциональной активности данных систем, все пациенты проходили детальное неврологическое обследование, включающее осмотры невролога с динамической оценкой неврологического статуса, нейросонографическое исследование. Циркуляторная гипоксия, приводящая к нарушению процессов внутриклеточного метаболизма в нейронах, вплоть до

их гибели, сопровождалась диссоциативными нарушениями корково-подкорковых взаимосвязей с вовлечением вегетативных центров, и тем самым способствовала развитию дисбаланса в функциональной активности гастроинтестинальной системы на фоне вегетативной дисрегуляции. Отдельное место в структуре данной нозологии занимало геморрагическое поражение ЦНС, представленное ВЖК I, II, III степени, паренхиматозное, сопровождающиеся синдромом ликвородинамических нарушений с последующим развитием внутричерепной гипертензии, имеющей упорное, стойкое к проводимой терапии течение при наибольших степенях ВЖК, а также при сочетании геморрагического и инфекционного поражения ЦНС.

Неврологическая патология гипоксического, ишемического, инфекционно-токсического и геморрагического генеза в комплексе с генетической предрасположенностью к развитию функциональной патологии гастроинтестинальной системы, гипоксическим и/или инфекционным поражением стенки желудочно-кишечного тракта, гестационной, морфофункциональной незрелостью сопровождалась функциональным или органическим поражением рефлекторной дуги, ответственной за защитные реакции верхних или нижних дыхательных путей, препятствующих аспирации с угнетением глоточного и/или кашлевого рефлексов. Угнетение защитных рефлексов, препятствующих аспирации потенцировалось седацией на фоне ИВЛ и интубацией трахеи. С учетом результатов проведенного нами исследования комплекс факторов, способствующих микроаспирации желудочного содержимого, в который входило также зондовое кормление, можно представить следующим образом (рис. 6.1.).

Этиопатогенез микроаспирации желудочного содержимого



Наше исследование показало, что у всех обследованных детей, характеризовавшихся выраженными нарушениями процессов постнатальной адаптации и получавших респираторную поддержку, имели место дисфункции желудочно-кишечного тракта, развившиеся в ранний неонатальный период, сохраняющиеся на протяжении первых месяцев жизни и представленные гастроэзофагеальной, дуоденогастральной регургитацией, дискинезией желудочно-кишечного тракта по гипо- или гипермоторному типу, парезом кишечника, запором. Распределение функциональных нарушений желудочно-

кишечного тракта по группам за период наблюдения на 1 и 2 этапах выхаживания представлено в таблице 6.2.

Таблица 6.2.

Функциональные нарушения гастроинтестинальной системы в исследуемой совокупности пациентов

Функциональные нарушения	1 группа (n=44)		2 группа (n=185)		3 группа (n=47)	Группа сравнения (n=97)
	Подгруппа 1А (n=21)	Подгруппа 1В (n=23)	Подгруппа 2А (n=108)	Подгруппа 2В (n=77)		
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
Гастроэзофагеальная регургитация	21(100,0)●	23(100,0)●	108(100,0)●	77(100,0)●	47(100,0)	51(49,5)●
Дуоденогастральная регургитация	4(19,0)*	2(8,7)*●	42(38,9)*◆	8(10,4)*◆●	32(68,1)◆	20(19,4)●
Снижение перистальтической активности кишечника	7(33,3)*●	5(21,7)*●	74(68,5)*◆	24(31,2)*◆	43(91,5)◆	47(45,6)●
Повышение перистальтической активности кишечника	5(23,8)*●	8(34,8)*●	20(18,5)*◆	18(23,4)*◆	4(8,5)◆●	22(21,3)●
Запор	18(85,7)●	9(39,1)●	93(86,1)●	32(41,6)◆●	41(87,2)◆	63(61,1)●

*— $p < 0,05$ при сравнении показателей 1 и 2 групп;

◆— $p < 0,05$ при сравнении показателей 2 и 3 группы;

●— $p < 0,05$ при сравнении показателей 1, 2, 3 групп и группы сравнения.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи различной степени выраженности между характером функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и неврологической семиотикой в исследуемой совокупности детей. Выявлена сильная прямая корреляция моторно-эвакуаторных дисфункций верхних отделов желудочно-кишечного тракта и церебральной ишемии. В целом, имело место нарастание интенсивности взаимосвязи неврологической патологии и дисфункций

желудочно-кишечного тракта по мере снижения гестационного возраста, что обусловлено увеличением тяжести гипоксического, ишемического, геморрагического поражения ЦНС с более выраженной дисрегуляцией функциональной активности гастроинтестинального тракта (табл. 6.3, 6.4, 6.5.).

Таблица 6.3.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и церебральной ишемии в исследуемой совокупности детей

	1 группа (n=44)		2 группа (n=185)		3 группа (n=44)	Группа сравнения (n=97) 1А (n=21)
	1А (n=21)	1В (n=23)	2 А (n=108)	2В (n=77)		
Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)						
Гастроэзофагеальная регургитация	r= 0,61 p=0,0019	r= 0,63 p=0,0024	r= 0,69 p=0,0017	r= 0,67 p=0,0039	r= 0,70 p=0,0005	r= 0,54 p=0,0035
Дуоденогастральная регургитация	r=0,58 p=0,0027	r=0,57 p=0,0028	r=0,64 p=0,0018	r=0,61 p=0,0042	r=0,68 p=0,0009	r= 0,51 p=0,004
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,59 p=0,0026	r=0,61 p=0,0021	r=0,68 p=0,0017	r=0,64 p=0,0048	r=0,69 p=0,0009	r= 0,62 p=0,0031
Запор	r=0,60 p=0,002	r=0,50 p=0,003	r=0,63 p=0,0019	r=0,55 p=0,005	r=0,70 p=0,0005	r= 0,59 p=0,0033

Таблица 6.4.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и внутрижелудочковых кровоизлияний в исследуемой совокупности детей

	1 группа (n=44)	2 группа (n=185)	3 группа (n=44)	Группа сравнения (n=97)
	1А (n=21)	2 А (n=108)		
Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)				
Гастроэзофагеальная регургитация	r=0,49 p=0,0021	r=0,51 p=0,001	r=0,59 p=0,001	r=0,52 p=0,003
Дуоденогастральная регургитация	r=0,48 p=0,0023	r=0,50 p=0,0016	r=0,52 p=0,0014	r=0,45 p=0,0036
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,25 p=0,0027	r=0,31 p=0,0018	r=0,39 p=0,0017	r=0,32 p=0,0038
Запор	r=0,23 p=0,0028	r=0,24 p=0,002	r=0,36 p=0,002	r=0,25 p=0,004

Таблица 6.5.

Корреляция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и перивентрикулярной лейкомаляции в исследуемой совокупности детей

	2 группа (n=185)	3 группа (n=44)	Группа сравнения (n=97)
	2 А (n=108)		
Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)			
Гастроэзофагеальная рефлюксия	r=0,33 p=0,0014	r=0,58 p=0,0012	r=0,42 p=0,003
Дуоденогастральная рефлюксия	r=0,29 p=0,002	r=0,51 p=0,0015	r=0,39 p=0,0037
Снижение перисталь- тической активности кишечника	r=0,32 p=0,0016	r=0,38 p=0,0019	r=0,39 p=0,0037
Запор	r=0,31 p=0,0018	r=0,36 p=0,002	r=0,33 p=0,004

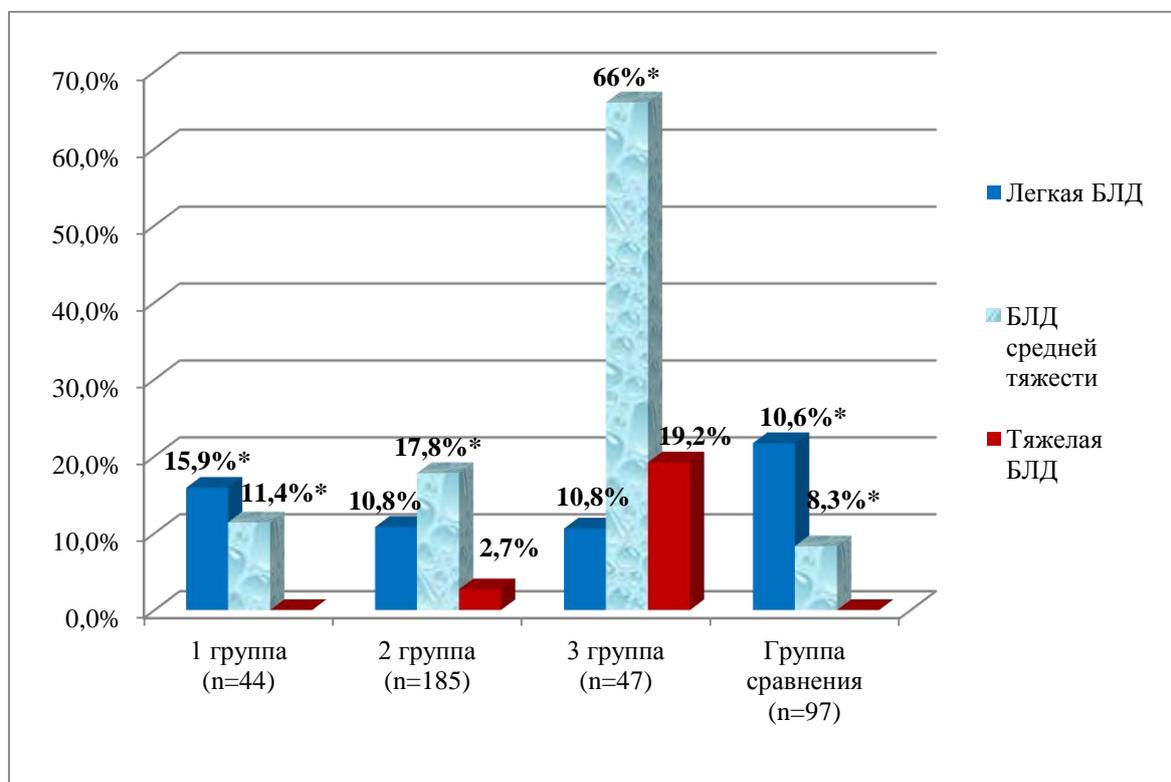
Частота, тяжесть течения и структура БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее

Из 276 детей с микроаспирацией желудочного содержимого (основные 1, 2 и 3 группы) 115 (41,7%) страдали БЛД, тогда как из 97 детей группы сравнения только 29 пациентов (29,9%) имели данную патологию ($p < 0,05$).

У детей любого гестационного возраста с микроаспирацией частота развития БЛД статистически значимо превышала соответствующие показатели в группе сравнения ($p = 0,004$) и нарастала по мере снижения ($p = 0,00026$). При нарастании выраженности микроаспирации и снижении гестационного возраста отмечено увеличение количества случаев среднетяжелого ($p = 0,003$) и тяжелого ($p = 0,007$) течения БЛД.

Отмечено, что у детей, рожденных в одинаковые сроки гестации, но с различными значениями экстинкции в ТБА, более тяжелое течение БЛД имело место при большей активности пепсина ($p = 0,0035$) (рис. 6.2.).

Сравнительная характеристика количества случаев и тяжести течения БЛД
на фоне микроаспирации и без нее



* - Различия между показателями основных групп и группы сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Нарастание значений экстинкции (активности пепсина) в ТБА сопровождалось увеличением продолжительности ИВЛ ($p = 0,0028$) и последующей кислородотерапии ($p = 0,00047$), а также тяжести течения БЛД. Оценка зависимости длительности ИВЛ и последующей кислородотерапии от уровня экстинкции в исследуемой совокупности детей с БЛД на фоне микроаспирации, в контексте тяжести течения развившейся БЛД представлена в таблице 6.6.

Таблица 6.6.

Зависимость длительности ИВЛ и последующей кислородотерапии от уровня экстинкции в исследуемой совокупности детей с БЛД на фоне микроаспирации

(оценка в контексте тяжести течения развившейся БЛД)

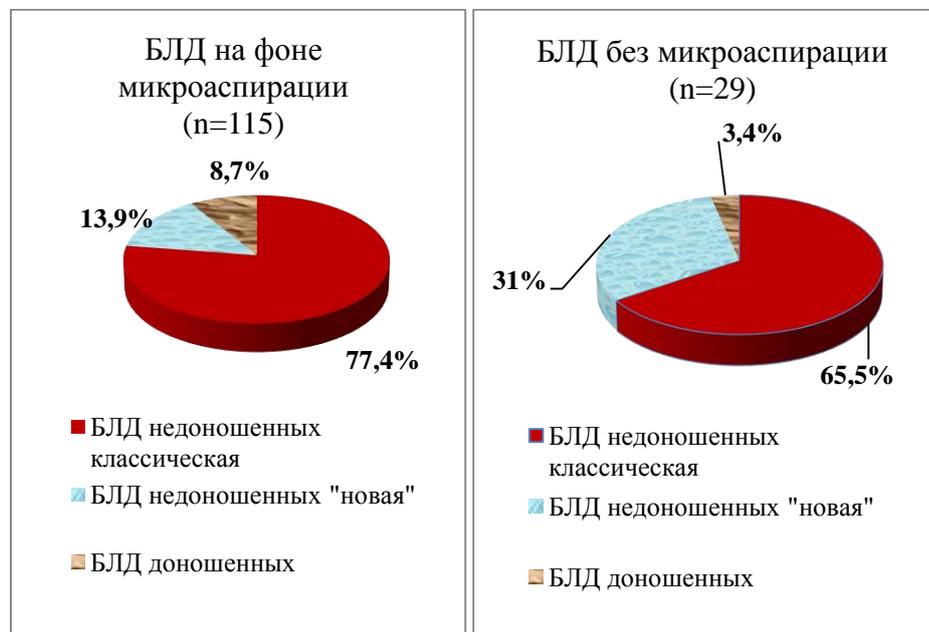
	Легкое течение БЛД (n=32)	Среднетяжелое течение БЛД (n=69)	Тяжелое течение БЛД (n=14)
	экстинкция (M±So) 0,712±0,385*	экстинкция (M±So) 1,014±0,403*	экстинкция (M±So) 1,492±0,237*
Продолжительность ИВЛ, дни (M±So)	19,62±7,35*	29,41±9,17*	40,26±11,53*
Продолжительность последующей кислородотерапии, дни (M±So)	39,26±12,41*	65,38±11,64*	94,26±12,57*

* - $p < 0,05$ при сравнении показателей при легком, среднетяжелым и тяжелым течением БЛД.

Сравнительный анализ структуры БЛД выявил нарастание доли классической БЛД недоношенных и БЛД доношенных у детей с микроаспирацией желудочного содержимого. Следует отметить, что из 8,7% доношенных детей, страдающих БЛД в основных группах исследования, 5,8% имели мекониальную аспирацию (доношенные дети, страдающие БЛД в группе сравнения, имели мекониальную аспирацию во всех случаях). Отмечено, что глубоко недоношенные дети с микроаспирацией желудочного содержимого развивали «новую» форму БЛД в достоверно ($p < 0,05$) меньшем количестве случаев в сравнении с пациентами аналогичного гестационного возраста без микроаспирации (рис. 6.3.).

Структура БЛД.

Различия между показателями основных групп и группы сравнения
достоверны ($p < 0,005$)



Различия между показателями основных групп и группы сравнения
достоверны ($p < 0,005$).

Особенности рентгенологической семиотики, течения и исходов БЛД

Как показал сравнительный анализ обзорных рентгенограмм органов грудной клетки, БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого характеризовалась более выраженными интерстициальными изменениями с фиброзом легких, кадиомегалией и тимомегалией. Соединительнотканное ремоделирование интерстиция и структурных компонентов сосудов малого круга кровообращения с гипертрофией гладкомышечной оболочки артериальной стенки, сопровождающиеся уменьшением ёмкости сосудистого русла легких, приводило к развитию легочной гипертензии, косвенные признаки которой имели место у большинства детей с БЛД доношенных и классической БЛД недоношенных на фоне микроаспирации желудочного содержимого (табл. 6.7.).

Таблица 6.7.

Сравнительная рентгенографическая семиотика БЛД у детей с
микроаспирацией желудочного содержимого и без нее

Изменения на рентгенограмме	БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого (n=115)			БЛД без микроаспирации желудочного содержимого (n=29)		
	Классическая БЛД недоношенных (n=80)	Новая БЛД недоношенных (n=16)	БЛД доношенных (n=10)	БЛД доношенных (n=1)	Классическая БЛД недоношенных (n=19)	Новая БЛД недоношенных (n=9)
	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)
Интерстициальные изменения	69(86,3)*	0	10(100)	12(63,2)	0	1(100)
Гиперинфляция	64(80)*	16(100)*	10(100)	5(26,3)	5(55,6)	1(100)
Участки повышенной прозрачности	78(97,5)*	16(100)*	10(100)	5(26,3)	8(88,9)	1(100)
Буллы	9(11,3)	0	1(10)	0	0	0
Фокусы пневмофиброза:						
-локальные	47(58,8)*	0	8(80)	5(26,3)	0	0
-диффузные	12(15)	0	2(20)	0	0	0
Транспульмональные тяжи	32(40)	0	5(50)	0	0	0
Ателектазы	33(41,3)*	1(6,3)	5(50)	2(10,5)	0	0
Обеднение сосудистого рисунка на периферии легочных полей	60(75)*	2(12,5)	10(100)	3(15,8)	0	0
Расширение корней легких	64(80)*	0	10(100)	2(10,5)	0	1(100)
Кардиомегалия	26(32,5)*	0	3(30)	2(10,5)	0	0
Тимомегалия	35(43,8)*	6(37,5)*	4(40)	4(21,1)	1(11,1)	0
Плевральный выпот	5(6,3)	0	2(20)	0	0	0

*-p<0,05 при сравнении показателей БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого и без нее.

Течение БЛД имело регрессирующий характер во всех группах с более выраженным угасанием патологического процесса и статистически значимым

преобладанием количества случаев клинического выздоровления в группе сравнения (табл. 6.8., 6.9.).

Таблица 6.8.

Возрастные особенности характера течения БЛД в исследуемой совокупности детей

	БЛД на фоне микроаспирации (n=115)			БЛД без микроаспирации (n=29)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Количество обострений, (M±So)	5,1±1,9*	4,0±2,1*	2,9±1,3*	3,9±1,1	2,7±1,3	1,2±0,4
Количество госпитализаций, (M± So)	4,8±1,1*	3,1±1,4*	2,9±1,3*	2,9±1,3	1,8±0,7	1,2±0,4

*-p<0,05 при сравнении показателей БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого и без нее.

Таблица 6.9.

Возрастная динамика тяжести течения БЛД в исследуемой совокупности детей

	БЛД на фоне микроаспирации (n=115)			БЛД без микроаспирации (n=29)		
	0-1 год	1-2 года	2-3 года	0-1 год	1-2 года	2-3 года
Легкое течение БЛД, %	11,6*	25,0*	35,9*	21,7	27,8	29,9
Среднетяжелое течение БЛД, %	25,0*	13,4*	5,4	8,3	2,1	-
Тяжелое течение БЛД,%	5,1	3,3	0,4	-	-	-

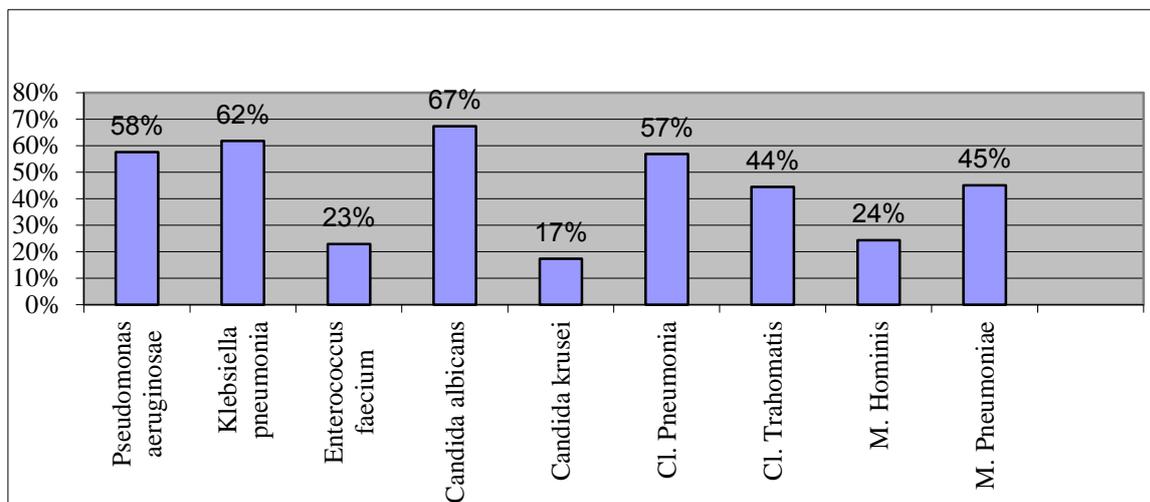
*-p<0,05 при сравнении показателей БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого и без нее.

Анализ результатов микробиологического исследования ТБА выявил преобладание нозокомиальной флоры, что связано с длительным пребыванием пациентов в стационаре и крайне низким уровнем активности иммунной системы у изучаемой категории детей вследствие гестационной незрелости и генерализованной внутриутробной инфекции. Из микроорганизмов имевших перинатальный генез передачи преобладали Cl. Pneumonia (57%), Cl. Trahomatis (44%) и M. Pneumoniae (45%). У основного количества детей имело место

сочетание нескольких патологических микроорганизмов как перинатального, так и нозокомиального ганаза (рис. 6.4.).

Рисунок 6.4.

Микробиологический спектр у детей с БЛД



Изучение характера тяжести течения БЛД в аспекте взаимосвязи с наличием или отсутствием ЦМВ и ВПГ, а также их сочетанием, выявило достоверно ($p < 0,05$), большее количество случаев тяжелого течения БЛД при сочетании ЦМВ и ВПГ (табл. 6.10.).

Таблица 6.10.

Распределение тяжести течения БЛД в зависимости от наличия или отсутствия ЦМВ и ВПГ у детей с микроаспирацией

	Легкая БЛД (n=32) Абс.(%)	Среднетяжелая БЛД (n=69) Абс.(%)	Тяжелая БЛД (n=14) Абс.(%)
ЦМВ	14(43,8)♦	29(42)*	1(7,1)*♦
ВПГ	12(37,5)*♦	14(20,3)*	3(21,4)♦
ЦМВ+ВПГ	17(53,1)*	15(21,7)*	9(64,3)*
Отсутствие ВПГ и/или ЦМВ	10(31,2)*	19(27,5)*	1(7,1)*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей между легкой, среднетяжелой и тяжелой БЛД;

♦ - $p < 0,05$ при сравнении показателей между легкой и тяжелой БЛД.

Катамнестическое наблюдение на протяжении первых 3 лет жизни установило, что в группе детей с микроаспирацией желудочного содержимого

такие исходы БЛД как бронхиальная астма, повторные эпизоды обструктивного бронхита, хронический бронхит, локальный пневмофиброз имели место в 27,8%, 31,3%, 13,9%, 48,7% случаев соответственно, клиническое выздоровление отмечено у 0,9% пациентов. В группе сравнения распределение исходов БЛД было обратным и у основного количества пациентов (55,2%) к концу 3 года жизни было отмечено клиническое выздоровление; бронхиальная астма, повторные эпизоды обструктивного бронхита, локальный пневмофиброз встречались в достоверно ($p < 0,005$) меньшем проценте случаев: 17,2%, 24,1%, 10,3% соответственно, ни один из пациентов не имел хронического бронхита.

Таблица 6.11.

Взаимосвязь исходов БЛД и характера микрофлоры, ассоциированной с обострениями БЛД

Микроорганизм	Повторные эпизоды обструктивного бронхита (n=43)		Бронхиальная астма (n=51)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Cl. pneumonia</i>	26	60,5*	41	80,4*
<i>Cl. trahomatis</i>	29	67,4*	24	47,1*
<i>M. hominis</i>	11	25,6*	17	33,3*
<i>M. pneumoniae</i>	21	48,8*	31	60,8*
ЦМВ	9	20,9*	14	27,5*
ВПГ	11	25,6*	18	35,3*
ЦМВ+ВПГ	15	34,9*	25	49*

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей у детей с повторными эпизодами обструктивного бронхита и БА.

Особенности исходов БЛД в зависимости от характера выделяемой микрофлоры, представленные в таблице 6.11., заключаются в нарастании частоты выявления *Cl. Pneumonia*, *Cl. Trahomatis*, *M. Hominis*, *M. Pneumoniae*, ЦМВ, ВПГ у детей, развивших БА, причем сочетание ЦМВ и ВПГ у детей с БА встречалось достоверно ($p < 0,05$) чаще в сравнении с детьми с повторными эпизодами обструктивного бронхита.

Изучение коморбидной патологии в первые месяцы жизни у пациентов с микроаспирацией установило наличие гипертензионно-гидроцефального синдрома (37%), внутрижелудочковых кровоизлияний (57,6%),

перивентрикулярной лейкомаляции (6,5%). У пациентов, не имевших микроаспирации, эти показатели были достоверно ($p<0,05$) меньше и составили 32%, 47,4%, 3,1% соответственно. Катамнестическая оценка коморбидной патологии к концу 3 года жизни у детей с БЛД на фоне микроаспирации выявила задержку физического развития (66,1%), психомоторного развития (64,3%), детский церебральный паралич (15,7%) и анемию (52,2%), что статистически значимо ($p<0,05$) превышает показатели у детей с БЛД без микроаспирации: 41,4%, 48,3%, 6,9%, 41,4% соответственно.

В ходе настоящего исследования было установлено, что количество случаев ретинопатии у детей страдающих БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого достоверно ($p<0,05$) превышало соответствующие показатели у пациентов с БЛД в группе сравнения с преобладанием ретинопатии II степени (46,9%) и наличием случаев ретинопатии III степени (18,3%). Ретинопатия I степени в основных группах исследования встречалась у 16,5% детей, страдающих БЛД. Группа сравнения характеризовалась статистически значимым ($p<0,005$) преобладанием ретинопатии I степени (34,5%) и отсутствием случаев ретинопатии III степени, ретинопатия II степени имела место у 17,2% детей, страдающих БЛД.

Отдельно был проведен сравнительный анализ характера исходов у детей, имевших микроаспирацию желудочного содержимого и без нее, но не страдающих БЛД. Полученные данные согласовались с результатами, характеризующими исходы БЛД у детей данных двух категорий, т.е. пациенты с микроаспирацией на протяжении первых трех лет жизни имели более частые бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом, в частности пневмонии у детей, имевших микроаспирацию в неонатальном периоде, протекали с явлениями бронхиальной обструкции. Количество случаев обструктивных бронхитов, бронхиальной астмы к трем годам жизни достоверно ($p<0,005$) преобладало у детей с микроаспирацией, так частота бронхиальной астмы у данной категории пациентов в 2,5 раза

превышала соответствующий показатель в группе детей без микроаспирации, а частота повторных эпизодов обструктивного бронхита - в 1,6 раза. Следует отметить, что у детей без БЛД случаев хронического бронхита к 3 годам жизни зафиксировано не было (табл. 6.12.).

Таблица 6.12.

Сравнительный анализ исходов у детей без БЛД

Исход	Дети с микроаспирацией (n=161)	Дети без микроаспирации (n=68)
	Абс. (%)	Абс.(%)
Повторные эпизоды обструктивного бронхита	41(25,5)*	11(16,2)
Бронхиальная астма	24(14,9)*	4(5,9)
Клиническое выздоровление	96(59,6)*	52(76,5)

*- $p < 0,05$ при сравнении показателей у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее.

**Прогностические критерии развития БЛД различной тяжести течения
(см. рис. 4.17. из главы 4)**

Антирефлюксная терапия в зависимости от особенностей прогностических критериев развития БЛД

При прогнозе легкого и среднетяжелого течения БЛД (экстинкция от 0,3 до менее 1,2), осуществляли следующие мероприятия:

- 1) контроль остаточного содержимого желудка с постепенным расширением объема энтерального питания на 8-10 мл/кг/сут в 1-2 дня у недоношенных детей и на 15-20 мл/кг/сут у доношенных детей;
- 2) головной конец кровати приподнят на 30°;
- 3) применение антирефлюксных смесей.

При прогнозе тяжелого течения БЛД (экстинкция от 1,2 до 1,7) осуществляли следующие мероприятия:

- 1) контроль остаточного содержимого желудка с расширением объема энтерального питания на 8-10 мл/кг/сут в 3-4 дня у недоношенных детей и на 15-20 мл/кг/сут у доношенных детей только при уменьшении выраженности

микроаспирации о чем будет свидетельствовать уменьшение экстинкции до менее 1,2;

2) при сохранении выраженной микроаспирации – сохранение трофического энтерального питания с преимущественным введением питательных веществ парентерально;

3) головной конец кровати приподнят на 30°;

4) применение антирефлюксных смесей.

В процессе настоящего исследования была оценена эффективность применения антирефлюксных смесей посредством анализа динамики активности пепсина в ТБА, а также кратности и объема срыгиваний. Антирефлюксную смесь получали 128 детей (46 доношенных детей и 82 ребенка, рожденных преждевременно) с верифицированной микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде. Длительность применения антирефлюксной смеси в стационаре составила от 1,5 до 4 месяцев, на амбулаторном этапе - до 6 месяцев. Из общего количества детей, получавших антирефлюксную смесь, 39 детей к 1,5 месяцам жизни перешли на нее полностью, при этом 27 из них продолжали получать данную смесь после выписки из стационара в полном объеме.

Нами проведен сравнительный анализ средних показателей экстинкции у детей, получавших антирефлюксные и стандартные адаптированные смеси. Согласно полученным результатам, наибольшую активность пепсина в ТБА имели дети, получающие стандартную адаптированную смесь.

Различия в значениях экстинкции у пациентов, находящихся полностью на антирефлюксной смеси и у пациентов, получающих антирефлюксную смесь в составе энтерального питания стандартной адаптированной смесью, были наиболее выраженными у доношенных детей, по мере снижения гестационного возраста, отмечалось уменьшение значимости различий в значениях экстинкции.

Следует отметить, что при всех видах антирефлюксных смесей и подходах к энтеральному питанию (антирефлюксная смесь или антирефлюксная смесь в комплексе со стандартной адаптированной смесью) значения экстинкции были достоверно ($p < 0,005$) меньше в сравнении с пациентами, получающими энтерально исключительно стандартную адаптированную смесь. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимом клиническом эффекте применения антирефлюксных смесей в составе энтерального питания у детей, получающих респираторную терапию в неонатальном периоде (см. таблицу 5.1. из гл.5).

Согласно результатам исследования с оценкой тяжести течения БЛД у детей, получавших в составе энтерального питания антирефлюксную смесь, отмечалось более благоприятное течение БЛД с выраженным регрессом клинических проявлений и меньшим числом обострений, требовавших госпитализации, что согласуется с более низкими значениями экстинкции в ТБА (см. рисунок 5.1. из гл.5). Так, из пациентов, в состав энтерального питания которых была включена антирефлюксная смесь, БА легкого течения имела место у 16,5%, БА тяжелого течения у 2,6%. У детей, питавшихся стандартной адаптированной смесью, БА легкого течения присутствовала в 11,3% случаев, а БА тяжелого течения – в 9,6% случаев ($p < 0,05$ при сравнении с показателями пациентов, получавших антирефлюксную смесь) Достоверного различия в количестве случаев среднетяжелой БА между указанными категориями пациентов выявлено не было.

Таким образом, выявлена сильная статистически зависимость между активностью пепсина в ТБА и частотой развития, а также тяжестью течения БЛД, что клинически демонстрирует высокий уровень значимости микроаспирации желудочного содержимого в этиопатогенезе и патоморфозе БЛД и требует комплексного подхода к диагностике и лечению с коррекцией коморбидных состояний.

Влияние метилксантинов на выраженность микроаспирации желудочного содержимого

Считается целесообразным назначение метилксантинов, в частности эуфиллина, который обладает бронходилатирующим действием, стимулирует дыхательный центр, улучшает сократительную функцию диафрагмы, снижает сосудистое сопротивление и мягко стимулирует диурез. Однако, помимо положительного действия эуфиллина, имеют место побочные эффекты, одним из которых является релаксация нижнего пищеводного сфинктера и потенцирование гастроэзофагеальной регургитации [253].

Из 373, включенных в исследование детей, эуфиллин в неонатальном периоде получали 176 детей, кофеин – 197 детей. Суточная доза эуфиллина составляла от 1,5 до 5 мг/кг/сут, в/в. Доза насыщения кофеина составила 20 мг/кг/сут, поддерживающая доза – 5 мг/кг/сут, в/в, каждые 24 часа [151, 217].

Как показал анализ частоты случаев микроаспирации желудочного содержимого в зависимости от применяемого метилксантина, диагностически значимая экстинкция определялась достоверно ($p=0,0002$) чаще у пациентов, получавших эуфиллин (см. рисунок 5.2. из главы 5).

Помимо количества случаев микроаспирации, в процессе анализа полученных результатов проведена оценка максимальных значений экстинкции у детей с микроаспирацией желудочного содержимого получающих эуфиллин и кофеин. Выявлена более выраженная микроаспирация желудочного содержимого у пациентов, получавших эуфиллин при всех сроках гестации (см. таблицу 5.3. из главы 5).

Анализ динамики значений экстинкции в зависимости от средних суточных доз эуфиллина в составе комплексной терапии детей выявил нарастание активности пепсина в ТБА по мере увеличения дозы эуфиллина ($p_1=0,05$, $p_2=0,037$, $p_3=0,002$ – в 1, 2 и 3 группах соответственно). При этом для доношенных детей и детей, рожденных в сроке гестации 37-35 недель доза эуфиллина, сопровождающаяся нарастанием активности пепсина составила 3,5

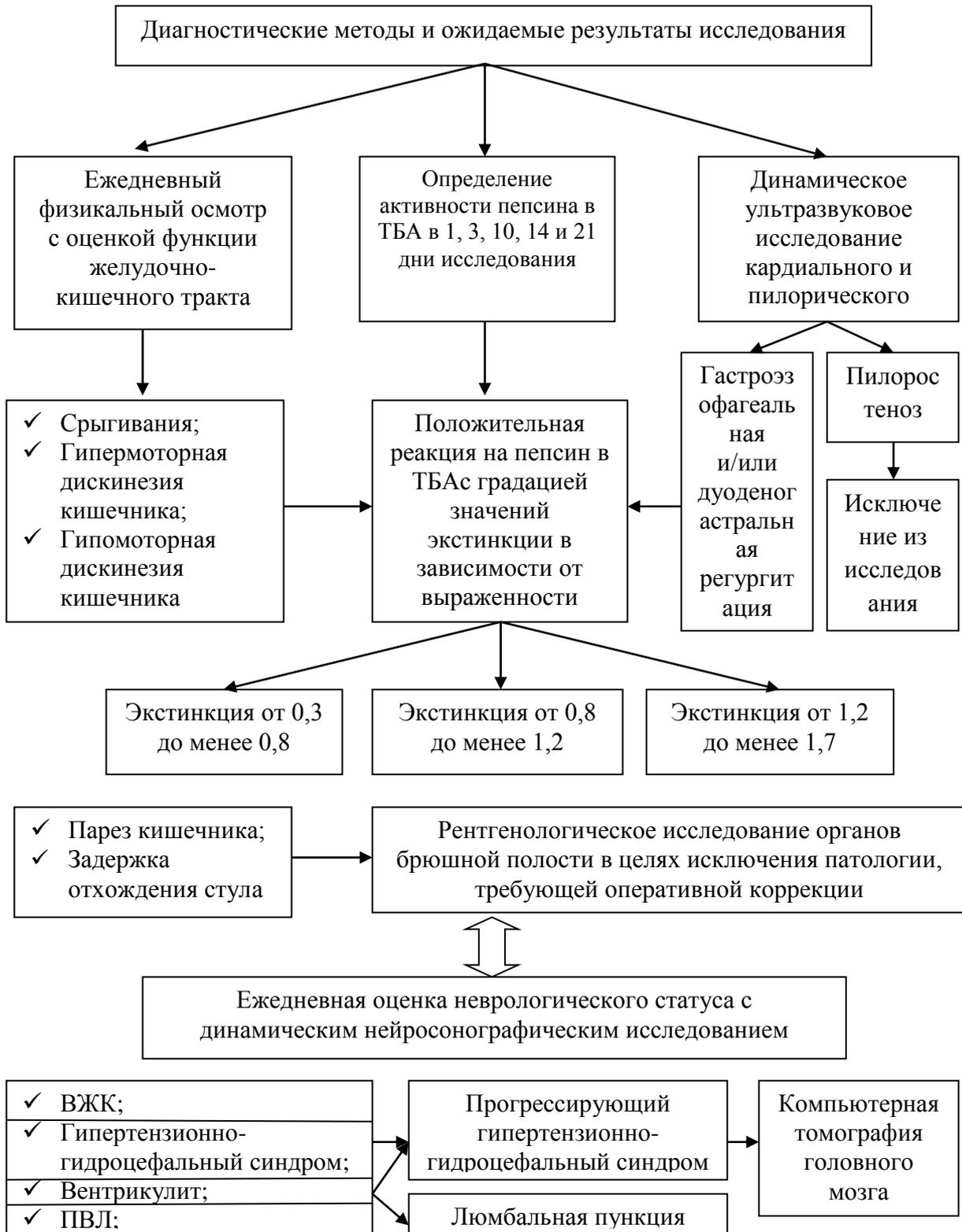
мг/кг/сут и выше, тогда как пациенты, рожденные в более ранние сроки гестации имели значимое нарастание экстинкции уже при дозе 2,5 мг/кг/сут.

Программа диагностики микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных

Преобладающим типом гастроинтестинальных дисфункций, создающих субстрат для аспирации, являются моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, представленные гастроэзофагеальной регургитацией, в ряде случаев сочетающейся с дуоденогастральной регургитацией, что увеличивало интенсивность повреждающего действия содержимого желудка на слизистую оболочку дыхательных путей при микроаспирации за счет присоединения кислотного и детергентного влияния компонентов желчи. Как показало настоящее исследование, дисфункции верхних отделов гастроинтестинальной системы у детей сопровождались моторно-эвакуаторными нарушениями в нижних отделах в виде гипомоторной дискинезии кишечной стенки и запоров. Реже имело место нарушение перистальтической активности кишечника по гипермоторному типу, встречающееся у наиболее зрелых пациентов с наименее выраженной сочетанной неврологической и инфекционной патологией.

Верификация микроаспирации желудочного содержимого осуществлялась комплексно с включением в программу диагностики результатов клинического наблюдения, инструментальных и лабораторных методов исследования, а также оценку анамнестических данных с выявлением генетической отягощенности по развитию гастроинтестинальной, бронхолегочной патологии и анализом особенностей течения перинатального периода, позволяющим выделить факторы, способствующие развитию микроаспирации желудочного содержимого. Дизайн программы диагностики микроаспирации желудочного содержимого у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде с учетом влияния коморбидной неврологической патологии представлен на рисунке 6.5.

Дизайн программы диагностики микроаспирации желудочного содержимого у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде с учетом влияния коморбидной неврологической патологии



Клиническое наблюдение включало ежедневный динамический физикальный осмотр с оценкой функции желудочно-кишечного тракта, объема усваиваемой пищи при возможности энтерального введения нутриентов. Помимо визуальной оценки частоты срыгиваний, характера рефлюктата и остаточного желудочного содержимого проводилось ультразвуковое исследование кардиального и пилорического отделов желудка во время кормления и спустя 20 минут после него. Данный метод обследования на более поздних этапах наблюдения – к концу 1 месяца жизни – позволял не только подтвердить наличие гастроэзофагеальной и дуоденогастральной регургитации, но и патологии, требующей оперативной коррекции и являющейся критерием исключения из исследования, такой как пилоростеноз. Глубоко недоношенным пациентам, имеющим выраженные моторно-эвакуаторные нарушения желудочно-кишечного тракта вплоть до пареза кишечника, проводилось обзорное рентгенологическое исследование органов брюшной полости в целях исключения некротического энтероколита, имеющего гипоксически-ишемическую, инфекционную этиологию и требующего в ряде случаев оперативного лечения, что также являлось критерием исключения из проводимого исследования.

Основопологающим методом диагностики микроаспирации желудочного содержимого явился разработанный нами способ выделения пепсина в ТБА, суть которого изложена во II главе настоящей работы.

Показаниями для исследования ТБА на наличие пепсина в неонатальном периоде являются:

1. ИВЛ.
2. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта.
3. Церебральная ишемия II, III степени.
4. ВЖК II, III и паренхиматозное.
5. Недоношенность.

Основываясь на результатах проведенного факторного анализа и разработанных критериев прогнозирования вероятности развития и тяжести течения БЛД, создана **комплексная программа диагностики БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого** с применением скрининга на пепсин в ТБА.

1 Ступень. Анализ данных анамнеза:

- ✓ Генеалогического – наследственная отягощенность по бронхолегочной и гастроинтестинальной патологии;
- ✓ Акушерско-гинекологического анамнеза матери: преждевременные роды, самопроизвольное прерывание беременности, медицинский аборт, замершая беременность, антенатальная гибель плода;
- ✓ Соматического статуса матери в период беременности;
- ✓ Инфекционного статуса матери в период беременности с учетом наличия острой, хронической инфекционно-воспалительной патологии, как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии, а также выделения антител (ВПГ I, II типов, ЦМВ, Cl.pneumonia, Cl. trahomatis, M. hominis, M. pneumoniae);
- ✓ Особенности течения беременности: токсикоз I половины, гестоз II половины, угроза прерывания в ранние сроки, хориоамнионит;
- ✓ Характер течения интранатального периода: кесарево сечение (экстренное, плановое), самостоятельные роды, патология родовой деятельности, длительный безводный промежуток, отслойка плаценты, мекониальная аспирация;
- ✓ Срок гестации, масса на момент рождения;
- ✓ Состояние ребенка на момент рождения;
- ✓ Возраст на момент начала ИВЛ (nCPAP) с указанием этиопатогенетических факторов развития РДСН.

2 Ступень. Анализ клинических данных:

- ✓ Частота срыгиваний, взаимосвязь с кормлением, объем и характер рефлюктата;

- ✓ Повышение или снижение активности кишечной перистальтики;
- ✓ Изменение кратности отхождения стула: запоры;
- ✓ Нутритивный статус: полное парентеральное питание, частичное парентеральное питание с указанием доли энтерального питания, длительность проведения парентерального питания;
- ✓ Неврологический статус с определением преобладающего патологического этиопатогенетического фактора (гипоксия, травма, токсическое действие), степени церебральной ишемии и неврологических синдромов;
- ✓ Наличие пневмонии;
- ✓ Наличие функционирующего ОАП;
- ✓ Наличие признаков синдрома дисплазии соединительной ткани;
- ✓ Длительность проведения ИВЛ и/или nCPAP;
- ✓ Длительность проведения кислородотерапии с указанием максимальных концентраций кислорода;
- ✓ Анализ клинических критериев постановки диагноза БЛД в возрасте 28 дней и старше (ИВЛ на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nCPAP); терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательная недостаточность, бронхиальная обструкция в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, nCPAP).

3 Степень. Анализ лабораторных данных.

Динамическая оценка показателей:

- ✓ общего анализа крови;
- ✓ биохимического анализа крови;
- ✓ кислотно-щелочного состояния;
- ✓ результатов ИФА и ПЦР на внутриутробные инфекции;

- ✓ бактериологического исследования биологических жидкостей (кровь, моча, ТБА), мазков из носа, зева;

- ✓ исследование ТБА на наличие маркера микроаспирации желудочного содержимого – пепсина, с определением динамики изменения активности пепсина в течение первого месяца жизни (или в течение всего периода проведения ИВЛ).

4 Ступень. Анализ данных ультразвуковых, функциональных и инструментальных методов исследования.

- ✓ Результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки с выявлением инфекционно-воспалительной патологии, определением возраста появления начальных признаков пневмофиброза, динамики нарастания его выраженности, степени деформации трахеобронхиального дерева и гиперинфляции;

- ✓ Рентгенологическое исследование органов брюшной полости в целях исключения патологии желудочно-кишечного тракта, требующей оперативной коррекции;

Анализ рентгенологических критериев постановки диагноза БЛД в возрасте 28 дней и старше (интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легких, фиброз, лентообразные уплотнения);

- ✓ Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, в том числе желудка с оценкой состояния кардиального и пилорического отделов до-, во время и спустя 20 минут после кормления;

- ✓ Д-ЭХО-КГ в целях верификации функционирующих фетальных коммуникаций, исключения ВПС и определения выраженности ЛГ;

- ✓ ЭКГ;

- ✓ Нейросонографическое исследование.

5 Ступень. Систематизация полученных данных и прогнозирование тяжести течения БЛД (см. рис. 4.17. из главы 4).

6 Ступень. Катамнестический этап.

Анализ данных консультативного приема на амбулаторно-поликлиническом этапе +анализ данных полученных в ходе стационарного лечения:

-консультации пульмонолога, невролога, гастроэнтеролога, окулиста, кардиолога;

-рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям);

-нейросонографическое исследование детям до 12-14 месяцев жизни;

-УЗИ органов брюшной полости;

-определение антител к токсоплазмам, хламидиям, микроплазмам, уреаплазмам, ЦМВ, ВПГ I, II типов;

-проведение бронхофонографии.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми перинатальными факторами, способствующими развитию БЛД, являются инфекционно-воспалительные заболевания матери, сопровождающиеся инфицированием плода, преждевременное рождение, патологическое течение родов с интранатальной асфиксией а также РДСН в раннем неонатальном периоде, требующий проведения респираторной терапии.

2. В исследуемой совокупности детей (373 пациента) микроаспирация желудочного содержимого была выявлена в 74% случаев. Выраженность микроаспирации находится в обратно пропорциональной зависимости от гестационного возраста ($p=0,00027$) и прямо пропорциональной зависимости от тяжести неврологической патологии ($p=0,00035$).

3. Активность пепсина в ТБА нарастает по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей с гестационным возрастом менее 29 недель. У доношенных детей и детей с гестационным возрастом 35-37 недель отмечается волнообразное изменение активности пепсина в ТБА с нарастанием значений экстинкции, а следовательно, и выраженности микроаспирации к 11-17 дням жизни с последующим снижением к 22-24 дню жизни. У детей со с гестационным возрастом 34 недели и менее микроаспирация желудочного содержимого имеет прогрессирующий характер с максимальными значениями экстинкции на 22-24 дни жизни.

4. У детей различного гестационного возраста с микроаспирацией желудочного содержимого частота развития БЛД (41,7%) статистически значимо превышает соответствующие показатели в группе сравнения (29,9%) ($p=0,004$) и нарастает по мере снижения ($p=0,00026$). В структуре БЛД у детей с микроаспирацией БЛД доношенных, классическая и «новая» БЛД недоношенных встречается в 8,7%, 77,4%, 13,9% случаев соответственно, тогда как у пациентов группы сравнения данные показатели составляют 3,4%, 65,5%, 31% соответственно.

5. При нарастании выраженности микроаспирации и снижении гестационного возраста имеет место увеличение количества случаев среднетяжелого ($p=0,003$) и тяжелого ($p=0,007$) течения БЛД. У детей, рожденных в одинаковые сроки гестации, но с различными значениями экстинкции в ТБА, показателю большей активности пепсина ($p=0,0035$) соответствовало более тяжелое течение БЛД.

6. Бронхолегочная дисплазия на фоне микроаспирации желудочного содержимого характеризуется более выраженными интерстициальными изменениями с ранним фиброзным ремоделированием легких, кадиомегалией и тимомегалией (по данным рентгенографии органов грудной клетки).

7. У пациентов с микроаспирацией желудочного содержимого, по сравнению с детьми без микроаспирации, в первые месяцы жизни достоверно ($p<0,001$) чаще имеют место ВЖК (57,6%), ПВЛ (6,5%), а к первому году жизни - задержка физического (66,1%), психомоторного развития (64,3%) и количество случаев детского церебрального паралича (15,7%).

8. Частота ретинопатии у детей страдающих БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого достоверно ($p<0,05$) превышает соответствующие показатели у пациентов с БЛД в группе сравнения с преобладанием ретинопатии II степени (45,9%) и наличием случаев ретинопатии III степени (15,6%). Ретинопатия I степени у детей с микроаспирацией, страдающих БЛД встречалась в 20% случаев. У пациентов с БЛД без микроаспирации статистически значимо преобладала ретинопатия I степени (31,3%) и отсутствовала ретинопатия III степени.

9. У детей с микроаспирацией желудочного содержимого в исходе БЛД бронхиальная астма, повторные эпизоды обструктивного бронхита, хронический бронхит, локальный пневмофиброз имеют место в 27,8%, 31,3%, 13,9%, 48,7% случаев соответственно, клиническое выздоровление – у 0,9% детей, что достоверно ($p<0,05$) чаще по сравнению с детьми без микроаспирации желудочного содержимого. В группе сравнения у основного

количества пациентов (55,2%) к концу 3 года жизни отмечается клиническое выздоровление; бронхиальная астма, повторные эпизоды обструктивного бронхита, локальный пневмофиброз встречаются в достоверно ($p < 0,005$) меньшем проценте случаев: 17,2%, 24,1%, 10,3% соответственно, случаев хронического бронхита не было.

10. Включение в состав диагностического алгоритма у новорожденных детей, получающих респираторную терапию, методики определения пепсина в ТБА делает возможным верификацию микроаспирации желудочного содержимого на ранних этапах, а применение в составе комплексного лечения антирефлюксной позиционной и нутритивной коррекции позволяет уменьшить выраженность микроаспирации, снизить риск развития и уменьшить тяжесть течения БЛД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение разработанного комплексного алгоритма диагностики БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого позволяет, основываясь на данных перинатального анамнеза, результатах клинических лабораторных, ультразвуковых и инструментальных методов исследования, прогнозировать развитие и тяжесть течения БЛД на ранних этапах онтогенеза с проведением своевременных профилактических и лечебно-коррекционных мероприятий у пациентов с высоким риском развития БЛД.

2. Наличие разнообразной неврологической патологии у детей, получающих респираторную терапию в неонатальном периоде, создает предрасположенность к развитию дисфункций желудочно-кишечного тракта, стимулируя гастроэзофагеальную регургитацию, и вызывает недостаточность антиаспирационных механизмов. Сочетанное действие данных патофизиологических факторов приводит к микроаспирации желудочного содержимого. Поэтому данная категория пациентов нуждается в динамическом нейросонографическом исследовании и проведении комплексной терапии, включающей коррекцию коморбидной неврологической патологии.

3. Для обследования детей, получающих респираторную терапию в неонатальном периоде, рекомендуется использовать комплексную диагностическую программу включающую анализ данных антенатального, перинатального анамнеза, результатов лабораторных, инструментальных, ультразвуковых методов исследования, клиническую оценку общего соматического статуса (в т.ч. функциональную активность гастроинтестинальной системы), неврологического статуса.

4. У новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких, целесообразно исследовать ТБА на наличие маркера микроаспирации желудочного содержимого – пепсина. Дополнительными показаниями для данного исследования являются: функциональная патология желудочно-кишечного тракта, церебральная ишемия II, III степени, ВЖК II,

Штепени и паренхиматозное кровоизлияние с развитием синдрома внутричерепной гипертензии, инфекционное и токсическое поражение ЦНС, гестационная незрелость.

5. Динамическое определение экстинкции в ТБА является универсальным, высокоточным и достоверным методом верификации микроаспирации желудочного содержимого, который в комплексе с ультразвуковым исследованием кардиального и пилорического отделов желудка, позволяет с низкой степенью инвазивности получить данные о функциональной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта и определять сроки введения энтерального питания недоношенным новорожденным.

6. При экстинкции в ТБА от 0,3 до менее 1,2 возможно увеличение объема энтерального питания на 8-10 мл/кг/сут в 1-2 дня у недоношенных детей и на 15-20 мл/кг/сут у доношенных детей. При экстинкция в ТБА от 1,2 до 1,7 начинать энтеральное питание или увеличивать его объем не рекомендуется. Начало энтерального питания или увеличение его объема на 8-10 мл/кг/сут в 3-4 дня у недоношенных детей и на 15-20 мл/кг/сут у доношенных детей возможно только при уменьшении выраженности микроаспирации о чем будут свидетельствовать значения экстинкции менее 1,2.

7. Предложенная лечебная программа в зависимости от особенностей прогностических критериев развития БЛД, наиболее значимыми из которых является уровень экстинкции, учитывая резистентность к энтеральной нагрузке, позволяет дифференцированно проводить терапию с включением антирефлюксной позиционной и нутритивной коррекции. Пациентам, относящимся к группе риска по развитию микроаспирации желудочного содержимого целесообразно ограничить применение и использовать минимальные суточные дозы препаратов, релаксирующих НПС, в частности эуфиллина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии / С.Н. Авдеев // Респираторная медицина. / Под ред. А. Г. Чучалина.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 2. - С. 658-668.
2. Антонов А.Г. Неонатологическая служба Российской Федерации – современное состояние и пути развития / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 31-35.
3. Антонов А.Г. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных / А.Г. Антонов // Перинатальная неврология.– Москва: Триада -Х, 2001 . – С. 289-303.
4. Апенченко Ю.С. Проявления соединительнотканной дисплазии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 33-36.
5. Афанасьева Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 7-14.
6. Байбарина Е.Н. Диагностические критерии сепсиса у новорожденных с точки зрения доказательной медицины. / Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов, М.В. Дегтярева // Педиатрия, анестезиол., реаним и инт. тер.: Материалы Российского конгр. – Москва, 2001. – С. 64-65.
7. Баранов А.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии / А.А. Баранов, П.Л. Щербаков // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 1., № 1. – С. 12-16.
8. Баранов А.А. Социальные и организационные проблемы педиатрии / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий. – Москва: Династия, 2003. – 511 с.

9. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии / Ю.И. Барашнев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 6-13.
10. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю.И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2000. – №5. – С. 39-42.
11. Барашнев Ю.И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право / Ю.И. Барашнев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. –2001. – № 1. – С. 6-11.
12. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – Москва: Медицина, 2001. – 638 с.
13. Басаргина М.А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе бронхолегочной дисплазии у детей / И.В. Давыдова, М.А. Басаргина, Т.В. Бершова, М.И. Баканов //Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII конгресса педиатров России. – Москва, 2008. –С.101.
14. Беленков Ю.Н. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков [и др.]– Москва: Ньюдиамед, 2009. – 374 с.
15. Бельмер С.В. Общность пищеварительной и дыхательной систем в норме и при патологии / С.В. Бельмер // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –1999. – Т. 9. Приложение №8: материалы VРоссийской Гастроэнтерологической Недели, 30 октября - 5 ноября 1999г. –С. 112.
16. Беляева И.А. Дисфункции пищеварительного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральную ишемию: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.А. Беляева. – Москва, 2007. – 47 с.

17. Беляева О.В. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологией / О.В. Беляева, О.И. Вишневская // Вестник РГМУ. – 2005. – 3(42) – С.121.
18. Богданов А.М. Нарушения микроциркуляции при острой патологии легких у детей / А.М. Богданов, Н.А. Степанова, В.В. Бирюков // Неотложные состояния у детей: материалы VI конгр. педиатров России. – Москва, 2000. – С.23-24.
19. Богданова А.В. Клиника, принципы терапии и исходы бронхолегочной дисплазии / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова // РМЖ. – 2002. – Т. 10, №5. – С. 262-264.
20. Богданова А.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, С.В. Старевская. – Санкт-Петербург, 2004. – 16 с.
21. Богданова А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей / А.В. Богданова, С.В. Старевская, С.Д. Попов // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей: руководство для врачей / под ред. А.Н. Кокосова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2004. – С. 263-285.
22. Болгова Л.С. Метаплазия и дисплазия бронхиального эпителия / Л.С. Болгова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С.46-49.
23. Бронхолегочная дисплазия / методические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. – Москва: Издательство ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2010. – 56 с.
24. Брызгунов И.П. Перинатальная энцефалопатия как фактор риска развития психосоматических функциональных заболеваний у детей / И.П. Брызгунов, Е.В. Сюткина, М.Д. Митиш // Современные проблемы профилактической педиатрии: материалы VIII конгресса педиатров России. – Москва, 2003. – С. 48.

25. Быкова Ю.К. Допплерографическая характеристика церебральной венозной гемодинамики у здоровых детей в неонатальном периоде / Ю.К. Быкова, К.В. Ватолин, М.С. Ефимов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – Москва, 2003. – №2. – С. 58-62.
26. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. 2-е изд., доп. – М.: Видар-М, 2000. – 136 с.
27. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. А. М. Вейна. – Москва: Медицинское информационное агенство, 2000. – 752 с.
28. Винокурова Л.Н. Профилактика пневмонии и бронхолегочной дисплазии у глубококондоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом / Л.Н. Винокурова // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Санкт-Петербург, 2003. – Реф. 003.
29. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи // Методические рекомендации / Под ред. Н.Н. Володина, С.К. Горельшева, В.Е. Попова. – М., 2014. – С. 10-11.
30. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани / Э.В. Земцовский [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 2. Приложение № 2. – С. 63-68.
31. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии / Н.Н. Володин. – Москва: Гэотар-Мед, 2004. – 177 с.
32. Володин Н.Н. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева // Педиатрия. – 2001. – №4. – С.4-8.
33. Володин Н.Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия — дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии / Н.Н.

Володин, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин // Рос. педиатрический журнал. – 2001. – № 1. – С. 4-8.

34. Володин Н.Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.С. Симбирцев // Internation. J. Immunorehabilitation. – 2000. – №1. –С. 175-185.

35. Володин Н.Н. Современная концепция оказания перинатальной помощи в России / Н.Н. Володин, Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 6. – С. 19-22.

36. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями: клиника, диагностика, тактика ведения: методические рекомендации, утв. ВУНМЦ МЗ РФ. / сост.: И.В. Козлова, Е.А. Славкина, С.В. Логинов. –Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. – 46с.

37. Гастроэзофагеальный рефлюкс и морфометрические особенности клеток пищевода, продуцирующих мелатонин и кальретицин, при бронхиальной астме / И.В. Козлова [и др.] // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. –2003. – № 16-17. – С.219-220.

38. Геппе Н.А. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков // Доктор Ру. – 2009. – №1. – С. 7-13.

39. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2002 г.) / Под ред. А. Г. Чучалина. –М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.

40. Глотов А.В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В.Глотов. – Новосибирск, 2003. – 39 с.

41. Гнусаев С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф. Гнусаев, А.Н. Шibaев, О.Б. Федерякина // Педиатрия. – 2006. – №1. – С. 9-14.

42. Гойтсман Б.В. Руководство по интенсивной терапии в неонатологии. Второе издание / Б.В. Гойтсман, Р.П. Веннберг / под ред. М.Е. Пруткина, А.Е. Смирнова: пер. с англ. – Екатеринбург: Изд-во «Здоровая семья», 1996. – 245с.
43. Гомазков О.А. Система нейрохимической регуляции при патологии мозга / О.А. Гомазков // Биомедицинская химия. – 2004. –Т.50, Вып.4. – С. 321-343.
44. Гончарова О.В. Система диагностических и корригирующих технологий у детей с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.В. Гончарова. – Москва, 2008. – С. 3.
45. Горбачев В.И. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы / В.И. Горбачев, В.В. Ковалев // Журн. неврол. и психиатр, им. С.С.Корсакова. – 2002. – Вып. 7. – С. 9-16.
46. Гордеев В.И. Респираторная поддержка у детей / В.И. Гордеев, Ю.С. Александрович, Е.В. Паршин. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 176 с.
47. Грешилов А.А. Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Грешилов. – Уфа, 2004. –25 с.
48. Грицан А.И. Острый респираторный дистресс-синдром: проблемы диагностики и интенсивной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Грицан. – Новосибирск, 2003. – 41 с.
49. Грицан А.Н. Подходы к классификации и интенсивной терапии РДС новорожденных. / А.Н. Грицан, А.П. Колесниченко, П.В. Кузнецова // Неотложные состояния у детей: материалы VI конгр. педиатров России. – Москва, 2000. – С. 93-94.
50. Громада Н.Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением

центральной нервной системы, прогнозирование исходов и оптимизация лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Е. Громада. – Екатеринбург, 2009. – 60 с.

51. Громада Н.Е. Особенности иммунологической реактивности и клеточного энергообмена у новорожденных с тяжелым гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы / Н.Е. Громада, О.П. Ковтун // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – №4. – С. 51-54.

52. Давыдова И.В. Формирование, течения и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.В. Давыдова. – Москва, 2010. – 48 с.

53. Дашичев В.В. К оценке состояния внешнего дыхания недоношенных детей в ранний неонатальный период / В.В. Дашичев, А.Ю. Ляшенко, А.Ю. Карпов // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – №2. – С. 18-21.

54. Дегтярева М.Г. Нейрофизиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования исходов перинатальных постгипоксических поражений головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Г. Дегтярева. – Москва, 2009. – 50 с.

55. Дегтярева Н.В. Мозговой кровоток в норме и при гипоксических состояниях (асфиксия, пневмонии): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Дегтярева. – Москва, 1993. – 21 с.

56. Дементьева Г.М. Актуальные проблемы пульмонологии новорожденных / Г.М. Дементьева, И.И. Рюмина, М.В. Кушнарера // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – №5. – С. 14-19.

57. Дементьева Г.М. Дети с задержкой внутриутробного развития / Г.М. Дементьева // Неонатология: национальное руководство. / Под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 127-133.

58. Дементьева Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии / Г.М. Дементьева // Пульмонология. – 2002. – №1. – С. 6-10.
59. Демьянова Т.Г. Мониторинг здоровья глубоко недоношенных детей на первом году жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Г. Демьянова. – Москва, 2004. – 24 с.
60. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / под. ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – Москва, 2002. – 592 с.
61. Диагностика врожденных бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших ИВЛ в неонатальном периоде / М.А. Басаргин [и др.]// Практика педиатра. – Москва, 2008. – С.62 - 65.
62. Диагностическое значение исследования мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта / Е.А. Ружицкая [и др.]// Цитология. – 2005. – № 5. – С. 38-39.
63. Динамика показателей церебрального кровотока у детей в раннем восстановительном периоде перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга / Т.В. Самсонова, Е.А. Боброва // Неврологический вестн. им. В. М. Бехтерева. – 2009. – Вып. 1. – С. 40–43.
64. Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиума, Омск, 1 ноября 2002 г. / под ред. Г.И. Нечаевой. – Омск, 2002. – 167 с.
65. Дифференцированный подход к фармакотерапии синдрома срыгиваний и рвоты у грудных детей с перинатальным повреждением центральной нервной системы / Р.Р. Шидяев[и др.]// Педиатрическая фармакология. – 2003. – Т.1, №2. – С.48-51.
66. Долгих Г.Б. Состояние мозгового кровотока у детей в ранний восстановительный период перинатальных энцефалопатий / Г.Б. Долгих // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т.53, №1. – С 28-30.

67. Долгих Г.Б. Церебральные артериальные и венозные дистонии у детей (механизмы, клинические проявления и лечение): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Г.Б. Долгих. – Казань, 2009. – 44 с.
68. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т.47, № 6. – С. 561-581.
69. Дьяконова Е.Н. Последствия легкого перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга у детей 3-12 лет: возрастные особенности, коррекция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Н. Дьяконова. – Иваново, 2009. – 40 с.
70. Евсеев С.Ф. Факторы риска развития БЛД при ИВЛ у новорожденных / С.Ф. Евсеев, А.А. Кутявин, М.Н. Столович // Неотложные состояния у детей: материалы VI конгр. педиатров России. – Москва, 2000. - С. 107.
71. Евсеенко Д.А. Изменения в фетоплацентарном комплексе при острой и хронической внутриутробной гипоксии / Д.А. Евсеенко, Ю.В. Ещенко // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С.5-9.
72. Евсикова Н.П. Анализ факторов, определяющих исходы при тяжелой бронхолегочной дисплазии у детей различного гестационного возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.П. Евсикова. – М., 2008. – 27 с.
73. Егорова В.Б. Диагностическое значение компьютерной бронхофонографии при заболеваниях органов дыхания у новорожденных: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / В.Б. Егорова. – М., 2006. – 22 с.
74. Зайцева О.В. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Самсыгиной Г.А. – Москва, 2006. – С. 142-182.
75. Зислин Б.Д. Высокочастотная вентиляция легких / Б.Д. Зислин. – Екатеринбург, 2001. – 156 с.
76. Зубарева Е.А. Оценка артериального кровотока в остром периоде перинатальных поражений головного мозга: диагностическое и

прогностическое значение метода / Е.А. Зубарева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – Москва, 2002. – № 3. – С. 41-49.

77. Иванов Д.О. Особенности течения сепсиса у новорожденных со сроком гестации менее 32 недель / Д.О. Иванов, Н.П. Шабалов // Актуальные вопросы педиатрии : сб. науч. тр. – Санкт-Петербург : СПбГПМА, 2006. – 128 с.

78. Иванов С.Л. Болезнь гиалиновых мембран и высокочастотная осцилляторная вентиляция легких / С.Л. Иванов, А.В. Мостовой // Неонатология. – 2004. – № 6. – С. 19-27.

79. Иванов С.Л. Бронхолегочная дисплазия. Обзор современных подходов / С.Л. Иванов // Интенсивная терапия в неонатологии. – 2006. – № 1. – С. 15-26.

80. Ивановская Т.Е. Особенности общих патологических процессов // Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / Под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. – Т. 1. – М.: Медицина, 1989. – С. 6-21.

81. Ильина Е.С. Организация пульмонологической помощи детям с бронхолегочной патологией / Е.С. Ильина, А.А. Баранов // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 1217.

82. Интенсивная терапия в педиатрии / В.А. Гребенников [и др.] / под ред. В.А. Михельсона. – Москва: ГЭОТАР – МЕД, 2003. – 552 с.

83. Каганов С.Ю. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 6-11.

84. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.И. Кадурина. – Санкт-Петербург, 2003. – 43 с.

85. Кадурина Т. И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 2-5.

86. Караваева С.А. Диагностика и особенности клинического течения некротического энтероколита у детей / С.А. Караваева // Вестник хирургии. – 2002. – №161(4). – С. 41-46.
87. Карпова А.Л. Церебральная гемодинамика у новорожденных с осложненным течением раннего неонатального периода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Л. Карпова. – Иваново, 2002. – 23 с.
88. Кассиль В.Л. Респираторная поддержка: рук-во по искусственной вентиляции легких в анестезиологии и интенсивной терапии / В.Л. Кассиль, Г.С. Лескин, М.А. Выжигина. – Москва: Медицина, 1997. – 320 с.
89. Кешинян Е.С. Проблема коррекции дисфункции желудочно-кишечного тракта у детей первых месяцев жизни / Е.С. Кешинян // Детский доктор. – 2001. – №4. – С. 69-70.
90. Кислюк А.А. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при синдроме рвот и срыгиваний и факторы, способствующие их развитию у детей первых трех месяцев жизни и в катамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Кислюк. – Челябинск, 1995. – 20 с.
91. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М., Российское респираторное общество, 2009. – 18 с.
92. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных / Н.Н. Володин [и др.] – Москва, 2000. – 36 с.
93. Клейменова Н.В. Морфологические и патогенетические различия дыхательных расстройств у новорожденных детей в первые сутки жизни по данным состава трахеобронхиальных смывов / Н.В. Клейменова, А.И. Клембовский // Архив патологии. – 1999. – № 4. – С. 31-35.
94. Клименов А.В. Дисплазия соединительной ткани и беременность / А.В. Клименов, О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин // Терапевтический архив. – 2004. – №11. – С. 80-83.
95. Клиническая иммунология / Под ред. Е. И. Соколова. – М: Медицина, 1998. – 280 с.

96. Клименов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. / А.В. Клименов. – Москва, 2005. – 136 с.
97. Клинико-эпидемиологические аспекты респираторного дистресс-синдрома у новорожденных / Т.В. Бирюков [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 15.
98. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии / А.В. Богданова [и др.] // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 28-32.
99. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дисс. ...канд. мед. наук / С.Н. Козарезов. – Минск, 2010. – 20 с.
100. Козлова Е.М. Гидроцефалия у новорожденных с перинатальным повреждением головного мозга средней степени тяжести / Е.М. Козлова, Н.В. Ремизова, О.В. Халецкая // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №4. – С. 12-15.
101. Козлова Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Е.М. Козлова. – Нижний Новгород, 2009. – 42 с.
102. Конь И.Я. Современные подходы к диетологической коррекции синдрома срыгиваний у детей: методические рекомендации / И.Я. Конь, Т.Н. Сорвачева, В.В. Пашкевич. – Москва, 2004. – 16 с.
103. Косов М.Н. Новый метод прогнозирования тяжести дыхательных расстройств у новорожденных детей. / М.Н. Косов // Регионализация и совершенствование перинатальной помощи: материалы IV съезда Российской ассоц. спец. перинатальной медицины. – Москва 2002. – С. 249-250.
104. Котов Ю.Б. Практические методы статистического анализа медицинских данных / Ю.Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т.7, №3. – С. 67-76.
105. Кравцов Ю. И. Клинические и нейропсихологические проявления дезадаптации у детей с отягощенным перинатальным анамнезом / Ю.И.

Кравцов, И.П. Корюкина, Т.П. Калашникова // Рос. педиатрический журнал. – 2001. – № 4. – С. 14-17.

106. Красовская Т.В. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей раннего возраста / Т.В. Красовская, Ю.И. Кучеров, Н.В. Голоденко // Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: материалы УП конгресса педиатров России. Москва, 12-14 февраля 2002 г. – Москва, 2002. – С. 148.

107. Крицкая С.И. Основные патогенетические механизмы повреждения нейрона и нейропротекторная терапия / С.И. Крицкая // Вестник 1-й Областной клинической больницы. – Екатеринбург, 2002. – №2. – С. 73-76.

108. Кузьменко Г.Н. Комплексная клиничко-лабораторная характеристика нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров // Клин. Лаб. Диагн. – 2006. – № 4. – С. 50-53.

109. Куликов В.П. Состояние мозговой гемодинамики у детей первого года жизни в зависимости от функционального состояния организма в норме и при патологии / В.П. Куликов, С.Е. Тупиков, К.В. Смирнов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – Москва, 2002. – № 1. – С. 75-79.

110. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. проф. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 89-90.

111. Легочная гипертензия: актуальные вопросы диагностики и лечения / Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова, С.Н. Наконечников // Фарматека. – 2012. – №5 (238). – С. 52-56.

112. Лежнина И.В. Нарушения моторной функции пищеварительного тракта у детей с отягощенным перинатальным анамнезом и их коррекция / И.В. Лежнина, И.Л. Гайворонская, П.Д. Кайсин // Современные проблемы профилактической педиатрии: материалы VIII конгресса педиатров России, Москва, 18-21 февраля 2003г. – Москва, 2003. – С. 198.

113. Лобанова Л.В. Гипоксические поражения головного мозга у доношенных новорожденных причины, патогенез, клиничко-ультразвуковая

диагностика, прогноз и тактика ведения детей в раннем возрасте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Лобанова. – Иваново, 2000. – 45 с.

114. Логинова И.Г. Клинико-диагностическое и патогенетическое значение нейроспецифических белков у новорожденных с тяжелыми перинатальными повреждениями центральной нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Г. Логинова. – Ростов-на-Дону, 2009. – 142 с.

115. Лычагина Д.В. Оптимизация профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Лычагина. – Москва, 2004. – 26 с.

116. Львова О.А. Клинико-патогенетические закономерности течения и критерии прогноза перинатального повреждения ЦНС у доношенных новорожденных на первом году жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Львова. – Екатеринбург, 2004. – 33 с.

117. Любименко В.А. Высокочастотная искусственная легких в неонатологии / В.А. Любименко, А.В. Мостовой, С.Л. Иванов. – Москва, 2002. – 125 с.

118. Малкова Е.М. Клинико-морфологические критерии и патогенез синдрома дыхательных расстройств у новорожденных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.М. Малкова. – Томск, 2000. – 39 с.

119. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей / И.В. Давыдова [и др.] // Пульмонология. – 2009. – №4. – С. 80-84.

120. Михайлов И.В. Гестационный пиелонефрит: клинико-патогенетические и диагностические аспекты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Михайлов. – Саратов, 2006. – 22 с.

121. Михельсон В.А. Детская анестезиология и реаниматология / В.А. Михельсон, В.А. Гребенников. – Москва: Медицина, 2001. – С. 307-321

122. Моисеева Е.В. Синдром органической и функциональной регургитации у детей первых трех месяцев жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Моисеева. – Москва, 2005. – 26 с.
123. Мостовой А.В. Выхаживание новорожденных с ЭНМТ / А.В. Мостовой. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 17-19.
124. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд. – М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
125. Нестеров Е.Н. Сурфактантная система легких и коррекция ее нарушений при бронхолегочных заболеваниях / Е.Н. Нестеров, Г.Н. Паневская // Пульмонология. – 2000. – №3. – С. 19-25.
126. Николаева О.В. Катехоламины при вегетативной дисфункции у детей с дуоденогастральным рефлюксом / О.В. Николаева, М.Н. Ермолаев // Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: материалы УІІІ конгресса педиатров России. Москва, 12-14 февраля 2002 г. – Москва, 2002. – С. 197.
127. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей / А.Б. Малахов [и др.]// Пульмонология. – 2001. – №4. – С. 55-59.
128. Новые критерии оценки состояния зрелости и уровня адаптации недоношенных и маловесных новорожденных / Г.В. Яцык [и др.] – Москва, 2005. – 40 с.
129. Нормальные показатели функции нижнего пищеводного сфинктера у детей раннего возраста / Э.А. Степанов [и др.] // Рос. педиатр, журнал. – 2002. – №5. – С. 37-49.
130. О реабилитации детей с перинатальными энцефалопатиями / С.П. Каплина [и др.]// Рос. педиатрический журнал.– 2001. –№ 1. – С.42.
131. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия и ее исходы у детей / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева // Лекции по педиатрии/ Т. 5 Болезни органов дыхания / под ред. В.Ф. Демина [и др.]— Москва: РГМУ, 2005. – С. 23–51.

132. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей / Д.Ю. Овсянников, Н.И. Петрук, Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 91-94.
133. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.Ю. Овсянников. – Москва, 2010. – 51 с.
134. Овсянников Д.Ю. Роль инфекционных агентов в развитии бронхолегочной дисплазии и ее обострений / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко с соавт. // Детские инфекции. – 2005. – №2. – С. 19-23.
135. Овсянников Д.Ю. Терапия и профилактика бронхолегочной дисплазии: от патогенеза к доказательной медицине / Д.Ю. Овсянников // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, №4. – С. 30-41.
136. Особенности колонизации новорожденных грибами *Candida* в условиях перинатального центра / Э.Н. Ахмадеева [и др.] // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 17-19.
137. Особенности продукции нейропептидов у детей при перинатальных гипоксических поражениях ЦНС и их отдаленных последствиях / Т. В. Самсонова [и др.] // Первый Балтийский конгресс по детской неврологии : материалы конгресса. – Санкт-Петербург , 2007. – С. 134–135.
138. Особенности течения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей различного гестационного возраста / И.И. Рюмина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – №143. – С. 46.
139. Панкратов Л.Г. Сурфактанты в лечении респираторного дистресс-синдрома у новорожденных / Л.Г. Панкратов, Н.П. Шабалов, В.А. Любименко // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 6. – С. 34.
140. Паршин Е.В. Постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые канюли в профилактике и лечении респираторного дистресса у новорожденных : пособие для врачей / Е.В. Паршин, Ю.С. Александрович. – Петрозаводск : ООО «ИнтелТех», 2007. – С.15-18.

141. Патогенетические особенности синдрома дыхательных расстройств у новорожденных с экстремально низкой массой тела / Б.И. Глуховец [и др.] // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 1. – С. 3.
142. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье / О. М. Филькина [и др.] – Иваново: Изд-во Иваново, 2007. – 240 с.
143. Петрова Н.А. Особенности нарушений дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией / Н.А. Петрова, И.В. Добродеева, Н.П. Шабалов // Интенсивная терапия. – 2006. – № 2. – С. 24-28.
144. Петрова О.А. Диагностика и лечение гастроинтестинальных нарушений у детей первого года жизни с синдромом срыгиваний и рвот на фоне перинатальной патологии ЦНС: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Петрова. – Иваново, 1998. – 24 с.
145. Повторные пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани: ретроспективное клинико-морфологическое исследование / Г.И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 61-66.
146. Попова И.Н. Осложнения при проведении ИВЛ у новорожденных детей / И.Н. Попова, Ю.В. Крюков, В.Г. Середняк // Педиатрическая анест., реаним. и инт. Терапии : материалы Российского конгр.– Москва, 2001. – С. 179-180.
147. Попова И.Н. Современные подходы к оценке тяжести состояния и определению прогноза у новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью: автореф. дис. . канд. мед. наук / И.Н. Попова. – Воронеж, 2003. – 24 с.
148. Потапов А.С. Гастрэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / А.С. Потапов, И.В. Сичинава // Вопр. совр. Педиатрии. – 2002. – Т.1, №1. – С. 55-59.

149. Практическая пульмонология детского возраста: справочник / под ред. В.К. Таточенко. – 3-е изд. – Москва, 2006. – С. 24-25, 85.
150. Применение доплерографии мозговых сосудов в неонатологии / А.Б. Сугак [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т 1, № 2. – С. 50-54.
151. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом. Методические рекомендации / Под. ред. академика РАМН Н. Н. Володина. – Москва, РАСПМ, 2009. – 34 с.
152. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию / А.А. Андреева [и др.] // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 18-22.
153. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / Под. Ред. Н.Н. Володина, Е.Н. Байбариной. – М., 2010. – С. 14-16.
154. Психомоторное развитие детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза, в условиях дома ребенка / Л. В. Лобанова [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении. – 2004. – № 2. – С. 73.
155. Пулин А.М. Принципы реанимации глубоко недоношенных детей / А.М. Пулин, Э.К. Цыбулькин // Педиатрическая анестезиология, реанимация и интенсивной терапии : материалы Российского конгр.– Москва, 2001. – С. 174-175.
156. Пулин А.М. Роль персистирующей легочной гипертензии в развитии бронхолегочной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.М. Пулин. – Санкт-Петербург, 1997. – 22 с.
157. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей / Е.Н. Цыгина [и др.] // Медицинская визуализация. – 2008. – №2. – С. 116-121.

158. Разнообразие клинических симптомов дисплазии соединительной ткани / В.И. Маколкин [и др.]// Тер. Архив. – 2004. – С. 77–80.
159. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных / А.Ю. Ратнер. – Москва: Медицина, 2005. – 368 с.
160. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под ред. В.Т. Ивашкина. – Москва: Литтерра, 2003. –1046 с.
161. Ремизова Н.В. Особенности нейросонографической картины у новорожденных с формирующимся гидроцефальным синдромом / Н.В. Ремизова, Е.М. Козлова, О.В. Халецкая // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. Бехтеревские чтения на Вятке : материалы всероссийской конференции с международным участием. Ч.2. – Москва ; Киров, 2005. – С. 177-179.
162. Розенберг О.А. Сурфактант-терапия дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний легких / О.А. Розенберг, В.В. Оссовских, Д.А. Гранов. – Санкт- Петербург: ВНИГРИ, 2002. – 132 с.
163. Романенко В.А. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности у новорожденных / В.А. Романенко, К.В. Романенко // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 13-16.
164. Романенко В.А. Неотложная неонатология / В.А. Романенко. – Челябинск: Изд. «ЧГМА», 2003. – 129 с.
165. Романенко К.В. Интенсивная терапия респираторного дистресс-синдрома у новорожденных детей с полиорганной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.В. Романенко. – Челябинск, 2002. –25 с.
166. Рудой А.С. По материалам проекта первых российских национальных рекомендаций «наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани». Сообщение 1. Дефиниции дисплазии соединительной ткани / А.С. Рудой, Т.А. Нехайчик // Военная медицина. – 2009. – № 12. – С. 31 - 34.

167. Руководство по педиатрии./под ред. А.А. Баранова. Неонатология/под ред. Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. – Москва: Династия, 2006. – 464 с.
168. Рябкова М.Г. Оценка эффективности ИВЛ с поддержкой давлением у недоношенных детей с РДС в критических состояниях: автореф. ... канд. мед. наук / М.Г. Рябкова. – Москва, 2003. – 27 с.
169. Рябых И.И. Диагностика ранних неонатальных пневмоний у детей с внутриутробным инфицированием, находившихся на искусственной вентиляции легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.И. Рябых. – Хабаровск, 2002. – 22 с.
170. Самохин П.А. Морфологические аспекты бронхолегочной дисплазии / П.А. Самохин, Ю.В. Чечеткина // Актуальные вопросы патологической анатомии : материалы V межрегиональной научно-практической конференции патологоанатомов Урала и Западной Сибири . – Челябинск, 2001. – С. 51-53.
171. Самсонова Т.В. Влияние недостаточности внутриутробного кровообращения на церебральную гемодинамику плода и новорожденного / Т. В. Самсонова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII Конгресса педиатров России. – Москва, 2008. – С. 297–298.
172. Сарычева Е.Г. Антирефлюксная терапия при рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей / Е.Г. Сарычева, Т.Г. Голосова // Педиатрия. – 2002. – №5. – С. 35-37.
173. Сафонов И.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии (лекция) / И.В.Сафонов, В.А.Гребенников // Рос. журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 2000. – № 1. – С. 69-80.
174. Сафронова Л.Н. К дифференциальному диагнозу хронической легочной патологии недоношенных детей / С.Н. Сафронова, Н.П. Шабалов // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы

четвертого Российского конгресса. –Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – С. 165.

175. Свирский А.В. ГЭР у новорожденных детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Свирский. – Москва, 1991. – 20 с.

176. Сенчук А.Я. Перинатальные инфекции / А.Я. Сенчук, З.М. Дубоссарская. – Москва: МИА, 2005. – 318 с.

177. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.В. Бондарева. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 256 с.

178. Сильвестров В.П. Клинические аспекты трахеобронхиальной дискинезии / В.П. Сильвестров, Ю.С. Крысин // Терапевт. арх. – 2004. – № 3. – С. 36-38.

179. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №2. – С. 16-22.

180. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа / В.К. Котлуков, Б.М. Блохин, А.Г. Румянцев, В.М. Десягин, М.А. Мельникова // Педиатрия. – 2006. – №3. – С. 14-21.

181. Синдром увеличенной вилочковой железы у детей / Под ред. М.И. Мартыновой, Л.Г. Кузьменко, Н.А. Тюрина. – М.: Изд. РУДН, 1993. – 201 с.

182. Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И.А. Скворцов, Н.А. Ермоленко.– Москва: МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.

183. Скворцов И.А. Роль перивентрикулярной области мозга в генезе нарушений неврологического развития / И.А. Скворцов // Журн.неврологии и психиатрии.– 2001. – №2. – С. 50-56.

184. Скворцова В.А. Алгоритмы вскармливания недоношенных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Скворцова. – Москва, 2002. – 36 с.

185. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция / В.И. Скворцова // Вестник РАМН. – 2003. – №11. – С. 74-80.
186. Скоробогатова Н.Н. Баротравма легких у новорожденных на фоне полной респираторной поддержки. / Н.Н. Скоробогатова // Респираторная поддержка на рубеже XXI века : сборник трудов междунар. конгресса. – Красноярск, 2001. – С. 96.
187. Смагин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у новорожденных (принципы ранней диагностики, профилактики и лечения): учебно-методическое пособие для студентов медицинских институтов, интернов и врачей, работающих в области реанимации и интенсивной терапии новорожденных / А.Ю. Смагин, И.О. Мельне / под ред. А.К. Чернышова. – Омск, 2002. – С. 20-22.
188. Смагин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у новорожденных / А.Ю. Смагин, А.К. Чернышев // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – №1. – С. 71-74.
189. Современная модель организации помощи новорожденным на региональном уровне / Н.Н. Володин[и др.]// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. –Т.2, №4. – С.67-70.
190. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии : учебно-методическое пособие для врачей / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович. – Минск : БелМАПО, 2006. – 25 с
191. Солодчук О.Н. Нарушения состояния вегетативной нервной системы и их влияние на кислотообразующую и двигательную функции при хронической гастродуоденальной патологии у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О.Н. Солодчук. – Иваново - 2003. – 17 с.
192. Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинико-рентгенологические особенности различной степени

тяжести заболевания): автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Старевская. – Санкт-Петербург, 2001. – 21 с.

193. Старевская С.В. Хронический бронхит как исход бронхолегочной дисплазии / С.В. Старевская // 14-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2004. – С. 306.

194. Старостина Л. С. Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук – М., 2009. – 21 с.

195. Стрижаков А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2, № 2. – С. 2-11.

196. Суханова Л.П. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска [Электронный ресурс] / Л.П. Суханова, М.С. Скляр // Социальные аспекты здоровья населения, 2008. – (<http://vestnik.mednet.ru>).

197. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста / Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия. – 2007. – №4. – С. 35-42.

198. Ткаченко А.К. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных / А.К. Ткаченко, М.А. Гордеева // Мед. новости. – 2002. – №2. – С. 20-24.

199. Толкач С.Н. Влияние цитомегаловирусной и герпетической инфекции на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного / С.Н. Толкач, С.П. Писарева, К.В. Курищук // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 26-31.

200. Тресорукова О.В. Функциональное состояние дыхательной системы у недоношенных детей по результатам бронхофонографического исследования: автореферат дисс. ... канд.мед.наук / О.В. Тресорукова – М., 2007. – 20 с.

201. Тюрин И.Е. Компьютерная томография при заболеваниях органов грудной полости / И.Е. Тюрин. – Санкт-Петербург: ДЕАН, 2003. – С.24-27.

202. Ультраструктурная взаимосвязь коллагеновых волокнистых компонентов в соединительной ткани человека / Н.П. Омеляненко, Л.Д. Жеребцов, Л.А. Деев // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1979. – Т. 76, № 5. – С. 65–70.
203. Факторы риска и прогнозирование перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на антенатальном этапе развития / О.Б. Черняховский, О.Л. Полянчикова // Вопросы современной педиатрии. – Москва, 2008. –Т. 7, №4. – С. 24-29.
204. Флуометрия спокойного дыхания у детей первого года жизни : (метод. рекомендации) / Л.С. Намазова-Баранова [и др.]– Москва : ПедиатрЪ, 2012. – 32 с.
205. Фомичев М.В. Респираторная поддержка в неонатологии / М.В. Фомичев // Екатеринбург: Уральское изд-во, 2002. – 140 с.
206. Фомичев М.В. Респираторный дистресс у новорожденных / М.В. Фомичев, Д.В. Баженов, С.Л. Иванов. – Екатеринбург: «ИРА УТК», 2007. – 481 с.
207. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся синдромом рвоты и срыгиваний у детей грудного возраста / Ю.Г. Мухина [и др.] // Вопр. совр. педиатрии. – 2003. – Т.2, №1. – С. 62-66.
208. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста : пособие для врачей / А.И. Хавкин.– Москва, 2000. – 70 с.
209. Халецкая О.В. Клинико-патогенетические аспекты формирования вентрикуломегалии у новорожденных при перинатальной гипоксии / О.В. Халецкая, Н.В. Ремизова, Е.М. Козлова, М.А. Сулова // Медицинский альманах – 2008. – № 3. – С. 112-116.
210. Харченко М.В. Клинико-функциональные и иммунологические критерии формирования бронхолегочных заболеваний у детей, находившихся

на ИВЛ в неонатальном периоде / М.В. Харченко, Ю.Л. Мизерницкий, Т.В. Заболотских // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – № (1) 2. – С. 20-26.

211. Харченко М.В. Некоторые факторы формирования бронхолегочной патологии у детей, находившихся на ИВЛ / М.В. Харченко // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, Прил. 1. – С. 569.

212. Хорошева Е.В. Синдром срыгивания у детей грудного возраста: норма или патология / Е.В. Хорошева, Т.Н. Сорвачева, И.Я. Конь // Вопросы питания. – 2001. – Т.70, №5. – С. 22-23.

213. Цветкова Ю.В. Патоморфологическая характеристика, морфогенез и морфологическая диагностика бронхолегочной дисплазии у новорожденных: автореф. дисс. ... канд.мед.наук/ Ю.В. Цветкова. – Челябинск, 2007. – 21 с.

214. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи детям и современные показатели летальности / Д.Ю. Овсянников [и др.]// Педиатрия. – 2009. – Т. 88, №3. – С. 155.

215. Черняховский О.Б. Клинические и метаболические нарушения у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях. Обоснование коррекции, критерии диагностики и прогноза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Б. Черняховский. – Уфа, 2008. – 45 с.

216. Чичахов Д.А. Гидрокортизон и фуросемид в лечении бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Чичахов. – Санкт-Петербург, 2005. – 24 с.

217. Шабалов Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. – Т.1. – М: МЕДпресс-информ. – 2004.–608 с.

218. Шантарина Е.В. Роль оксида азота и системы антиоксидантной защиты в патогенезе и клинических проявлениях перинатальной энцефалопатии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Шантарина. – Пермь, 2005. – 23 с.

219. Шмаков А.Н. Критические состояния новорожденных (технологии дистанционного консультирования и эвакуации) / А.Н. Шмаков, В.Н. Кохно. – Новосибирск, 2007. – 97 с.
220. Щеголева Т.Г. Патоморфологические изменения бронхолегочной системы у доношенных и недоношенных новорожденных при применении искусственной вентиляции легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Г. Щеголева.– Новосибирск, 2003. – 24 с.
221. Яцык Г.В. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных / Г.В. Яцык, И.А. Беляева // Современные проблемы профилактической педиатрии: матерериалы УШ конгресса педиатров России, Москва, 18-21 февраля 2003 г. — Москва, 2003. –С. 440.
222. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia / Yi L. Chang Ling [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 57–64.
223. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation — recommendations of a working party / Y. Vandenplas [et al.] // Eur J. Pediatr. – 1997. – Vol. 156. – P. 343-357.
224. A new scoring system for computed tomography of the chest for assesing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia / O. Masayuki [et al] // Journal of Pediatrics. – 2008. – Vol. 152. – P. 90-95.
225. Abman S.H. Bronchopulmonary dysplasia / S.H. Abman, J.M. Davis // Kendig's disorders of the respiratory tract in children / Ed. By V.Chernick [et al.] – Philadelphia: ELSEVIER, 2006. – P. 342-358.
226. Abman S.H. Pulmonary hypertension in chronic lung disease in infancy: pathogenesis, pathophysiology and treatment / S.H. Abman // Chronic lung disease of early infancy. – New York: Marcel Dekker, 1999. – P.619-668.
227. Acute lung injury after instillation of human breast milk into rabbits' lungs: effects of pH and gastric juice / B. O'Hare [et al.] // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 90 (4). – P. 1112-1118

228. Adams R.J. Long-term visual pathology in children with significant perinatal complications / R.J. Adams, H.L. Hall, M.L. Courage // *Dev. Med. Child. Neurol.* –2005. – Vol. 47, N 9. – P.598-602.

229. Agliai Z.H. Basement membrane biomarkers in very low birth weight premature infants. Association with length of NICU stay and bronchopulmonary dysplasia / Z.H. Agliai, R. Arevalo, L. Lumicao // *Biology Neonate.* – 2002. – Vol.81, N.1. – P. 16-22.

230. Anand N. K. Neurosonographic abnormalities in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy / N. K. Anand, A.K. Gupta, I.M. Lambia // *Indian. Pediatr.* – 1994. –Vol. 31, N.7. – P.767 - 774.

231. Apoptosis in various organs of preterm infants: histopathologic study of lung, kidney, liver and brain of ventilated infants / B. Hargitai [et al.] // *Pediatrics Research.* – 2001. – Vol. 50, N. 1. – P. 110-114.

232. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates / P. Groneck [et al.] // *Pediatrics.* – 1994. – Vol. 93. – P. 712 – 718.

233. Atkinson S.A. Special nutritional needs of infants for prevention of and recovery from bronchopulmonary dysplasia / S.A. Atkinson // *J. Nutr. Mar.* – 2001. –Vol. 131, N.3. – P.942-946.

234. Avent M.L. The role of inhaled steroids in the treatment of bronchopulmonary dysplasia / M.L. Avent, P. Gal, J.L. Ransom // *Neonatal Netw.* – 1994. –Vol.13, N 3. – P.63-69.

235. Ballard P.L. Glucocorticoid regulation of surfactant components in immature lambs / P.L. Ballard, Y. Ning, D. Polk // *Am. J. Physiol.* –1997. – Vol.273. – P. 1048-1057.

236. Bancalari E. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease / E. Bancalari, A. Gonzalez // *Chronic lung disease in early infancy.* –New York: Marcel Dekker, 2000. – P. 41-64.

237. Bancalari E. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants / E. Bancalari, N. Claire, A. Gonzalez // *Biol. Neonate.* – 2005. – Vol. 88. – P. 192-201.
238. Bancalari E. Pathogenesis and prevention of neonatal chronic lung disease: recent developments / E. Bancalari, I. Sosenko // *Pediatr. Pulmonol.* –1990. – N 8. –P.109.
239. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalari, N. Claire, I. Sosenko // *Seminars in neonatology.* – 2003. – Vol. 8. – P. 63 - 71.
240. Banks B.A. Plasma 3-nitrotyrosine is elevated in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia / B.A. Banks, H. Ischiropoulos, M. McClelland // *J. Pediatr.* –1998. –Vol.101, N.5. – P.870-874.
241. Baraldi E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1946-1955.
242. Barrington K.J. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in preterm infant: a systematic review of RCTs / K.J. Barrington // *BMC Pediatrics.* – 2001. – Vol. 1/1. – P. 482-486.
243. Barrington K.J. Treatment of bronchopulmonary dysplasia / K.J. Barrington, N.N. Finer // *Clin. Perinatol.* –1998. –Vol. 25, N1. – P. 177-202.
244. Bhuta T. Systematic review and meta-analysis of early postnatal dexamethasone for prevention of chronic lung disease / T. Bhuta, A. Ohlsson // *Arch. Dis. Child.* – 1998. – Vol.79. – P. 26 - 33.
245. Bolisetty S. Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery a pilot study / S. Bolisetty, D. Naidoo, K. Lui // *Early Hum. Dev.* –2002. – N.10. – P.47-53.
246. Brar G. Respiratory mechanics in very low birth weight infants during continuous versus intermittent gavage feeds / G. Brar, D. Geiss, L.P. Brion // *Pediatr. Pulmonol.* –2001. – Vol.32, N.6. – P.442-446.

247. Bronchopulmonary Dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // *Am. J. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1723–1729.
248. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth infants / S.F. Jeng, C.H. Hsu, P.N. Tsao [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2008. – Vol. 50, №1. – P. 51-57.
249. Bronchopulmonary Dysplasia. One Disease or Two? / A. Tanswell [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1 – 6.
250. Burri P.H. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung/ P.H. Burri // *Lung growth and development* /ed. J.A. McDonald.– New York: Marcel Dekker, 1997. – P. 1-35.
251. Bush A. Clinical implications of inflammation in young children / A. Bush, H. Tiddens, M. Silverman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol 162. – P. 11 - 14.
252. Cardiorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies / J. M. Di Fiore [et al.] // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1304 - 1308.
253. Carnielli V.P. Metabolic and respiratory effects of theophylline in the preterm infant / V.P. Carnielli, G. Vclato, F.L. Benini // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* –2000. – N.8. – P. 39-43.
254. Cauwe B. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases / B. Cauwe, P.E. Van den Steen, G. Opdenakker // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 42(3). – P. 113–185.
255. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks / M.C. Walsh, Q. Yao, J.D. Horbar [et al.] // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118. – P. 1328-1335.
256. Charafeddine L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates / L. Charafeddine, C.T. D'Angio, D.L. Phelps // *Pediatrics.*– 1999. – Vol. 103. – P. 759-765 .

257. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops / K.L. Watterberg [et al.] // *Pediatrics*. – 1996. – Vol. 97. – P. 210-215.
258. Chronic lung injury in preterm lambs / K. H. Albertine [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 945-958.
259. Clement A. Bronchopulmonary dysplasia / A. Clement // *Rev. Mai. Resp.* –1996. –Vol. 13, N.3. –P.243-249.
260. Clio K. Prediction of respiratory distress syndrome by the level of pulmonary surfactant protein A in cord blood sera. / K. Cho, T. Matsuda, S. Okajima // *Biology of the Neonate*. – 2000. – N.2. – P.83-87.
261. Coalson J.J. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia / J.J. Coalson, V. Winter, R.A. deLemos // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 1995. –Vol. 152. –P. 640-646.
262. Coalson J.J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia / J.J. Coalson // *Seminars in neonatology*. – 2003. – Vol. 8. – P. 73 - 81.
263. Cochran D.P. The relationship of pulmonary interstitial emphysema to subsequent type of chronic lung disease / D.P. Cochran, D.W. Pilling, N.J. Shaw // *Br J Radiol.* – 1994. – Vol. 67. – P.1155 – 1157.
264. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover / W.D. Shingleton [et al.]// *Biochem Cell Biol.* – 1996. – Vol. 74(6). – P. 759–775.
265. Comparison of adult and newborn pulmonary cytokine mRNA expression after hyperoxia / C.J. Johnston[et al.]// *Exp. Lung Res.* – 1997. –Vol. 23. –P. 537 – 552.
266. Complex gene diseases of the connective tissue / Ryu-Ichiro Hata [et al] // *Connect. Tissue*. – 2001. –Vol. 33, N. 1. – P. 9–16.
267. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth / S. Mieskonen [et al] // *Acta Paediatr.* – 2003. – Vol. 92(8). – P. 896-904.

268. Crouch E. Surfactant proteins a and d and pulmonary host defense / E.Crouch, J.R. Wright // *Annu Rev. Physiol.* – 2001. – Vol. 63. – P.521-54.
269. Cullen A. Urine bombesin-like peptide elevation precedes clinical evidence of bronchopulmonary dysplasia / A. Cullen, L.J. Van Marter, E.N. Allred // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol.2. – P. 1093-1097.
270. Dani C. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant / C. Dani, A. Cecchi, G. Bertini // *Minevra Pediatr.* – 2004. - Vol. 56. – P. 381–394.
271. Dargaville P.A. Comparison of two methods of diagnostic lung lavage in ventilated infants with lung disease / P.A. Dargaville, M. South, P.N. McDougall // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* –1999. – Vol.160. – P.771-777.
272. Darlow B.A. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants / B.A. Darlow, P.J. Graham // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. –N 4(CD000501.)
273. Davis P. Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia (BPD) / P. Davis, K. Thorpe, R. Roberts // *Pediatr. Research.* – 2001. – N.49. – P.227.
274. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study / C. Gearly, M. Caskey, R. Fonseca[et al.] // *Pediatrics.* – 2008.– Vol. 121, N1. – P. 89-96.
275. Detection of gastric contents in tracheal fluid of infants by lactose assay / A.O. Hopper [et al.] // *J. Pediatr.* – 1983. – Vol. 102 , N 3. – P. 415-418.
276. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia / E.J. Short, H.L. Kirchner, G.R. Asaad[et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2007. – Vol.161, N11. – P. 1082-1087.

277. Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal piglet / J.M. Davis [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1991. – Vol.10. – P. 157 – 163.
278. Dinarello C.A. The role of interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello, S.M. Wolff // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 106 – 113.
279. Driscoll W. Bronchopulmonary Dysplasia / W. Driscoll, J. Davis. – *Medicine.* – 2003. – P. 11-17.
280. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process / D.A. Drossman // *Gastroenterology*, 2006 – Vol. 130(5). – P. 1377–1390.
281. Duodenogastric reflux: values in normal children and in children with gastroesophageal reflux / I. Eizaguirre [et al.] // *Cir. Pediatr.* – 1993. – Vol. 6, N 3. – P. 114-116.
282. Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy / K. Lui [et al.] // *Ped. Pulmon.* – 2000. – Vol.30. – P. 282-290.
283. Early mechanical ventilation is deleterious after aspiration-induced lung injury in rabbits / M.M. Hermon [et al.] // *Shock.* – 2005. – Vol. 23 , N 1. – P. 59-64.
284. Effects of early inhaled beclomethasone therapy on tracheal aspirate inflammatory mediators IL-8 and IL-1ra in ventilated preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia / G.K. Gupta [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2000. – Vol. 30 , N 4. – P. 275-281.
285. Eid N.S. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants / N.S. Eid, R.W. Shepherd, M.A. Thomson // *Pediatr. Pulmonol.* – 1994. – Vol. 18, N 1. – P. 3944.
286. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluids from ventilator treated neonates with BPD / K. Tullus [et al.] // *Eur J. Pediatr.* – 1996. – Vol. 155 , N 2. – P. 112-116.

287. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia / U.K. Munshi [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1997. – V. 24 (5). – P. 331-336.
288. Ellsbury D.L. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia / D.L. Ellsbury, M.J. Acarregui, G.A. McGuinness // *J. Pediatr.* – 2002. – Vol. 140. – P.247-249.
289. Evaluation of obstructive lung disease with Vibration Response Imaging / K.K.Guntupalli, P.M. Alapat, V.D. Bandi [et al.] // *J. of Asthma.* – 2008. – Dec. – V.45, №10. – P. 923-930.
290. Exhaled nitric oxide and bronchoalveolar lavage nitrite/nitrate in active pulmonary sarcoidosis / D. O'Donnell [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1997. – Vol. 156, N.10. – P. 1892-1896.
291. Ferreira P.J. Circulating neutrophils concentration and respiratory distress in premature infants / P.J. Ferreira, T.J. Bunch, K.H. Albertine // *J. Pediatr.* – 2000. – N 136. – P. 466-472.
292. Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia /M.A.Dugas, D. Nguyen, L. Frenette[et al.]// *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115. – P. 566-572.
293. Follow up of randomized trial of two different courses of dexamethasone for preterm babies at risk of chronic lung disease / D.L. Armstrong [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* – 2002. –Vol.86. – P. 102-107.
294. Frank L. Antioxidants, nutrition and bronchopulmonary dysplasia / L. Frank // *Clin. Perinatol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 541 – 562.
295. Gannon C.M. Volutrauma, PaCO₂ levels, and neurodevelopment squealer following assisted ventilation / C.M. Gannon, T.E. Wiswell, A.R. Spitzer // *Clin. Perinatol.* –1998. – Vol. 25, N1. –P.159-175.

296. Gastric acid and particulate aspiration injury inhibits pulmonary bacterial clearance / A.T. Rotta [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32 (3). – P. 747-754.
297. Gastric emptying and gastroesophageal reflux in preterm infants / A.K. Ewer [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* – 1996. – Vol. 75, N 2. – P. 117–121.
298. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship / C.S. Peter [et al.] // *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 109(1). – P. 8–11.
299. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? / S. Salvatore [et al.] // *J. Pediatr. – Gastroenterol. Nutr.* – 2005. – Vol. 40, N 2. – P. 210–215.
300. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease / E. Akinola [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2004. – Vol. 21, N 2. – P. 57-62.
301. Gastroesophageal reflux in infants and children in North India / S. De, K. Rajeshwari, K.K. Kalra [et al.] // *Trop Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 99–102.
302. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age / M. Fuloria [et al.] // *J. Perinatol.* – 2000. – Vol. 20, N 4. – P. 235-239.
303. Ghezzi F. Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia / F. Ghezzi, R. Gomez, R. Romero // *Eur. J. Obs. Gynecol. Reproduct. Biology.* – 1998. – Vol. 78, N1. – P. 5-10.
304. Gonzalez A. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less / A. Gonzalez, I. Sosenko, J. Chandar [et al.] // *J. Pediatr.* - 1996. - V. 128. - P. 470 - 478.

305. Grant L. Can pH monitoring reliably detect gastroesophageal reflux in preterm infants? / L. Grant, D. Cochran // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal . – 2001. – Vol. 85. – P. 155-F157.
306. Greenough A. Ventilation in NICU / A. Greenough, J. Kemp, F. Greenall // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. –2001. –Vol. 87, N.1. – P.3-6.
307. Greenough A. Chronic lung disease of prematurity-prevention by inhaled steroids / A. Greenough // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 266 – 267.
308. Greenough A. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants (Cochrane Review) / A. Greenough, A.D. Milner, G. Dimitriou // Update Software. Cochrane Library. – Oxford, 2002. –N 1. – 20 p.
309. Groneck P. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia / P. Groneck, C.P. Speer // Arch. Dis. Child. –1995. – Vol. 73. – P. 1-3.
310. Groneck P. Pharmacological prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia / P. Groneck, C.P. Speer // Z. Geburtshilfe Neonatal. – 2005. –Vol. 209, N.4. – P. 119-127.
311. Hack M. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990s / M. Hack, A. Fanoroff // Seminars in neonatology. – 2000. – N 5. – P.89 -106.
312. Halliday H.L. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants / H.L. Halliday, R.A. Ehrenkranz // Cochrane review. The Cochrane Library. – . Oxford: Update Software, 2001. – N 3
313. Hannaford K. Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity / K. Hannaford, D.A. Todd, H. Jefiery // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. – 1999. –Vol. 81. – P. 162-167.
314. Heme oxygenase modulates oxidant-signaled airway smooth muscle contractility: role of bilirubin / A. Samb [et al.] // Am .J. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. 596-603.
315. High-frequency oscillatory ventilation: effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic

lung disease / B.A. Yoder[et al.]// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 1867-1876.

316. Hill A. Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term newborn / A. Hill // *Pediatr. Neurol.* – 1991. – Vol. 7. – P.317 - 325.

317. Hjalmarson O. Abnormal lung function in healthy preterm infants / O. Hjalmarson, K. Sandberg // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, N1. – P. 83-87.

318. Husain A.N. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia / A.N. Husain, N.H. Siddigui, J.T. Stocker // *Hum. Pathol.* – 1998. – N. 29. – P. 710-717.

319. Hyperoxia exacerbates microvascular lung injury following acid aspiration / N. Nader-Djalal, P.R. Knight [et al.] // *Chest.* – 1997. – Vol. 112 (6). – P. 1607-1614.

320. Hypoxic arousal responses in infants with bronchopulmonary dysplasia / M. Garg [et al.]// *Pediatrics.* – 1988. – Vol. 82. – P. 59 - 63.

321. Inage Y.W. Correlation between cerebrovascular maturity and periventricular leukomalacia / Y.W. Inage, M. Itoh, S. Takashima // *Pediatr. Neurology.* – 2000. – Vol. 5. – P. 204-208.

322. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients / D.J. Cook [et al.] // *Ann. Intern. Med.*– 1998. –Vol. 129 , N 6. – P. 433-440.

323. Increase in interleukin (IL)-1-beta and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity / S. Kotech [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1996. – Vol. 40. – P. 250 – 256.

324. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia / A. Bagchi [et al] // *Pediatr. Res.* – 1994. – Vol.36. – P. 244 - 252.

325. Inhaled salbutamol for wheezy infants: a randomized controlled trial / R.J. Chavasse [et al.] // Arch. Dis. Child. –2000. – Vol. 82(5). – P. 370-375.
326. Jakkula M. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung / M. Jakkula, T.D. Le Cras, S.H. Abman // Am. J. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. 600-607.
327. Jayant P. Vitamin A status and postnatal dexamethasone treatment in bronchopulmonary dysplasia (pediatric research) / P. Jayant, B.G. Shenai, C.F. Mellen // Prev. Med. Biochem. – 2000. – N.5. – P.602-605.
328. Jayant P. Vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: rationale and evidence / P. Jayant, B.G. Shenai // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 270. – P. 360 - 362.
329. Jiang S.P. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients / S.P. Jiang, L.W. Huang // Eur. Rev. Med. Pharmacol .Sci. – 2005. – Vol. 9 , N 3. – P. 151-160.
330. Jobe A.H. Mechanisms initiating lung injury in the preterm /A.H. Jobe, M. Ikegami // Early Hum. Dev. – 1998. – Vol. 53. – P. 81-94.
331. Jobe A.H. Prevention of bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, M. Ikegami // Curr. Opin. Pediatr. – 2001. –Vol. 13. – P. 124 – 129.
332. Jobe A.H. The new BPD: an arrest of lung development / A.H. Jobe // Pediatr Res. – 1999. – Vol. 46.– P. 641-643 .
333. Johnson A.H. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity / A.H. Johnson, J.L. Peacock, A. Greenough // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol.347, N.9. – P.633-642.
334. Jurges E.S. Inflammatory and immunological markers in preterm infants: correlation with disease / E.S. Jurges, D. Henderson // Clinical Chemistry. – 2002. – Vol. 48. – P. 2059-2061.
335. Katz B. Characterization of urea plasmas isolated from preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia / B. Katz, P. Patel, L. Duffy // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, N 9. – P.4852-4854.

336. Kawadia V. Early prediction of chronic oxygen dependency by lung function test results / V. Kawadia, A. Greenough, G. Dimitriou // *Pediatr. Pulmonol.* – 2000. – N.1. – P. 19-26.
337. Kazz S.N. Serial changes in levels of IL-6 and IL-1beta in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia / S.N. Kazzi, R. Romero, K. McLaughlin // *Pediatr. Pulmonol.* – 2001. – Vol. 31, N.3. – P.220-226.
338. Kelly F.J. Free radicals disorders of preterm infants / F.J. Kelly // *Br. Med. Bull.* – 1993. – Vol. 49. – P. 668-678.
339. Keszler M. Neonatal high-frequency ventilation. Past, present, and future. / M. Keszler, D.J. Durand // *Perinatol.* – 2001. – Vol. 28, N.3. – P. 579-607.
340. Kinnula Vuokko L. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases / L. Kinnula Vuokko, D. Crapo James // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1600 – 1619.
341. Kinsey G.C. Glucose content of tracheal aspirates: implications for the detection of tube feeding aspiration / G.C. Kinsey, M.J. Murrat, S.J. Swensen, J.M. Miles // *Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 22 , N 10. – P. 1557-1562.
342. Kotecha S. Oxygen therapy for infants with chronic lung disease / S. Kotecha, J. Allen // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* – 2002. – Vol. 87, N 1. – P. 11-14.
343. Kovacs E.J. Fibrogenic cytokines and connective tissue production / E.J. Kovacs, L.A. DiPietro // *FASEB J.* – 1994. – Vol. 8. – P. 854 – 861.
344. Krishnan U. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration / U. Krishnan // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2002. – Vol. 35(3). – P. 303-308.
345. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / W.H. Northway [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 93–96.
346. Linda J. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants / J. Linda, M.D. Van Marter, N. Elizabeth // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 138. – P.198-204.

347. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus / K.L. Watterberg [et al.] // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105(2). – P. 320-324.
348. Lipid laden alveolar macrophage and lactose assay as markers of aspiration in neonates with lung disease / J.R. Moran [et al.] // *J. Pediatr.* – 1988. – Vol. 112 (4). – P. 643-645.
349. Lower erythrocyte glutathione peroxidase activity in bronchopulmonary dysplasia in the first week of neonatal life / Fua Ren-Huei [et al.] // *Neonatology*. – 2008. – Vol. 93. – P. 269–275.
350. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease / D.W. Thibeault [et al.] // *Pediatrics* 2000. – Vol. 106. – P. 1452-1459.
351. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences / R.H. Clark [et al.] // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 139. – P. 478-486.
352. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intrauterine infection / A. Lyon // *Eur. J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 159. – P. 789-802.
353. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview / C.J. Malemud // *Front. Biosci.* – 2006. – Vol. 11. – P. 1696–1701.
354. Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea / E.B. Gauda [et al.] // *Seminars in Neonatology*. – 2004. – Vol. 9. – P. 181 - 194.
355. McColm J.R. Measurement of interleukin 10 in bronchioalveolar lavage from preterm ventilated infants / J.R. McColm, B.J. Stenson, N. Biermasz // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. – 2000. – N.3. – P.156-159.
356. Meert K.L. Detection of pepsin and glucose in tracheal secretions as indicators of aspiration in mechanically ventilated children / K.L. Meert, K.M. Daphtary, N.A. Metheny // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 3 (1). – P. 19-22.

357. Millner M.M. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children / M.M. Millner // Clin. Chemistry. – 1998. – Vol. 44. – P. 161-167.
358. Mitchell D.J. Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk-fed infants / D.J. Mitchell, B.G. McClure, T.R. Tubman // Arch. Dis. Child. – 2001. – Vol. 84 (3). – P. 273-276.
359. Mucosal tumor necrosis factor- α production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome / S.H. Murch [et al] // Pediatr. Res. – 1996. – Vol. 40. – P. 484 – 489.
360. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons / J.J. Coalson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol.160. – P. 1333-1346.
361. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy / K.B. Nelson [et al] // Ann. Neurol. – 1998. – Vol. 44. – P. 665 - 675.
362. Nickerson B.G. Bronchopulmonary dysplasia. Chronic pulmonary disease following neonatal respiratory failure / B.G. Nickerson // Chest. – 1985. – Vol. 4. – P. 528-535.
363. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial Collaborators. Association of plasma cortisol and chronic lung disease in preterm infants / B.A. Banks [et al.] // Pediatrics. – 2001. – Vol.107. – P. 494 – 498.
364. Northway W.H.Jr. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease / W.H.Jr. Northway, R. C. Rosan, D. Y. Porter // N. Engl. J. Med. – 1967. – Vol. 276. – P. 357-368.
365. Orenstein S.R. Scintigraphy versus pH probe for quantification of pediatric gastroesophageal reflux: a study using concurrent multiplexed data and acid feedings / S.P. Orenstein, H.A. Klein, M.S. Rosenthal // J. Nucl. Med. – 1993. – Vol. 34 (8). – P. 1228-1234.

366. Otterberin L.E. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway / L.E. Otterberin [et al.] // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 422-428.
367. Ozdemir A. Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease / A. Ozdemir, M.A. Brown, W.J. Morgan // *Pediatr. Pulmonol.* – 1997. – Vol. 23. – P. 292 – 306.
368. Papoff P. Infection, neutrophils, and hematopoietic growth factors in the pathogenesis of neonatal chronic lung disease / P. Papoff // *Clin. Perinatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 717-731.
369. Pepsin, a reliable marker of gastric aspiration, is frequently detected in tracheal aspirates from premature ventilated neonates: relationship with feeding and methylxanthine therapy / S. Farhath [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – Vol. 43 , N 3. – P. 336-341.
370. Periventricular leukomalacia: ultrasonic and neuropathological correlations / J. Rodriguez [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1990. – Vol. 32. – P. 347-355.
371. Plodek I.I. Intensive care of infants with bronchopulmonary dysplasia / I.I. Plodek // *Kinderkrankenschwester.* –2000. –Vol. 19, N.7. – P. 273-278.
372. Prevalence and natural course of gastroesophageal reflux symptoms: a 1-year cohort study in Thai infants / S. Osatakul[et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2002. – Vol. 34. – P. 63– 67.
373. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: Pediatric prospective survey /A. Campanozzi[et al.]// *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 3, N 123. – P. 779–783.
374. Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study/M.A. Gilger[et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2008. – Vol. 47. – P. 141–146.
375. Prevalence of gastroesophageal reflux-related symptoms in Japanese infants / R. Miyazawa[et al.] // *Pediatr. Int.* – 2002. – Vol. 44. – P. 513– 516.

376. Prevalence of pathologic gastroesophageal reflux in regurgitant infants / A.J.F. Costa[et al.] // *J. de Pediatria (Brazil)*. – 2004. – Vol. 4, N 80. – P. 115–120.
377. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group / S.P. Nelson, E.H. Chen, G.M. Syniar, K.K. Christoffel// *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2000. – Vol. 154. – P. 150.
378. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey / S.P. Nelson [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1997. – Vol. 151 (6). – P. 569-572.
379. Prognostic aspects of esophageal ph-metry in infants with reflux / A. Garzi [et al.] // *Pediatr. Med. Chir.* – 1994. – Vol. 16, N.1. – P.49-51.
380. Progressive, severe lung injury secondary to the interaction of insults in gastric aspiration / P.R. Knight [et al.] // *Exp. Lung Res.* – 2004. – Vol. 30 , N 7. – P. 535-557.
381. Puangco M.A. Clinical experience in enteral nutrition support for premature infants with bronchopulmonary dysplasia / M.A. Puangco, R.J. Schanler // *J. Perinatol.* – 2000. – Vol. 20, N.2. – P.87-91.
382. Rahman I. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation / I. Rahman, W. MacNee // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol.16. – P. 534-554.
383. Ramet J. Cardiac and respiratory reactivity to gastroesophageal reflux: experimental data in infants / J. Ramet // *Biol. Neonate.* – 1994. – Vol. 65, N. 3-4. – P. 240-246.
384. Ramet M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population / M. Ramet, R. Haataja, R. Marttila // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – N.66. – P. 1569-1579.
385. Reactive oxygen species contribute to oxygen-related lung injury after acid aspiration / N. Nader-Djalal [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1998. – Vol. 87 (1). – P. 127-133.

386. Reiter P.D. Dornase alfa in premature infants with severe respiratory distress and early bronchopulmonary dysplasia / P.D. Reiter, S.F. Townsend, R. Velasquez // *J. Perinatol.* – 2000. – Vol. 20, N 8. – Pt.1. – P.530-534.
387. Respiratory distress syndrome in the newborn: role of oxidative stress / E. Giotto [et al.] // *Intensive Care Medicine.* –2001. – Vol. 27, N.7. – P. 1116-1123.
388. Robertson C.M. Eight-year school performance, neurodevelopmental and growth outcome of neonates with bronchopulmonary dysplasia: a comparative study / C.M. Robertson, P.C. Etches, E. Goldson // *J. Pediatr.* – 1992. – Vol. 89. –P. 365-372.
389. Romagnoli C. Three year follow up of preterm infants after moderately early treatment with dexamethasone / C. Romagnoli, E. Zecca, R. Luciano // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* – 2002. – Vol. 87, N.1. – P. 55-58.
390. Sach V.S. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates / V.S. Sach, A. Ohlsson, H.L. Halliday // *Cochrane review in The Cochrane Library.* – 2003. – Issue 3.
391. Saugstad O.D. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants / O.D. Saugstad // *Semin Neonatol.* – 2003. – Vol. 8. – P. 39-49.
392. Saugstad O.D. Chronic lung disease: the role of oxidative stress / O.D. Saugstad // *Biol Neonate.* – 1998. – Vol. 74, Suppl. 1. – P. 21 – 28.
393. Stark A.R. High-frequency oscillatory ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia are we there yet? / A.R. Stark // *Pediatr. Res.* – 2002. – Vol. 347, N.9. – P. 682-684.
394. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial / M.B. Drakulovic [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354 , N 9193. – P. 1851-1858.
395. Surfactant alterations in acute inflammatory lung injury from aspiration of acid and gastric particulates / B.A. Davidson [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2005. – Vol.288 , N 4. – P.699-708.

396. Surfactant proteins A and B as interactive genetic determinants of neonatal respiratory distress syndrome / R. Haataja[et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2000. – N 9. – P. 2751-2760.
397. Taramarcaz P. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis /P. Taramarcaz, P. Gibson // Cochrane Database Syst Review. – 2003. – № 4. – CD 003570.
398. Thach B.T. Reflux associated apnea in infants: evidence for a laryngeal chemoreflex / B.T. Thach // Am. J. Med. – 1997. – Vol. 24, N.103 (5A). – P. 120-124.
399. The effect of postnatal surfactant therapy on lung fibrosis in children with Bronchopulmonary Dysplasia / I.V. Davydova [et al.] //4-th Europaediatrics. – Moscow, 2009. – P.110.
400. The pathophysiologic changes following bile aspiration in a porcine lung model / D.T. Porembka [et al.] // Chest. – 1993. – Vol. 104 (3). – P. 919-924.
401. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates / J.J. De Dooy [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2001. – Vol.160. – P.457-463.
402. The significance of fat-filled macrophages in the diagnosis of aspiration associated with gastro-oesophageal reflux / R. Staugas [et al.]// Aust. Paediatr. J. – 1985. – Vol. 21(4). – P. 275–277.
403. The Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – P. 741-748.
404. Thomas W. Bronchopulmonary dysplasia fruehgeborener: epidemiologie, pathogenese und therapie / W. Thomas, C. Speer // Monatsschrift Kinderheilkunde. – 2005. – Vol. 153. – P. 211-219.
405. Tirosh E. Apnea of infancy, seizures, and gastroesophageal reflux: an important but infrequent association / E. Tirosh, M. Jaffe // J. Child. Neurol. – 1996. – Vol.11, N.2. – P. 98-100.

406. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease /P. Calverley[et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356, №8. – P. 775-789.

407. Tovar J.A. Simultaneous gastroesophageal pH monitoring and the diagnosis of alkaline reflux / J.A. Tovar, W. Wang, I. Eizaguirre // J. Pediatr. Surg. – 1993. – Vol. 8, N 10. – P. 1386-1392.

408. Tremblay L.N. Ventilator-induced injury: from barotraumas to biotrauma / L.N. Tremblay, A.S. Slutsky // Proc. Assoc. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1043-1044.

409. Tschanz S.A. Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids / S.A. Tschanz, P.H. Burri // Pediatr. Pulmonol. Suppl. – 1997. – Vol. 16. – P. 247-249.

410. Ufberg J.W. A new pepsin assay to detect pulmonary aspiration of gastric contents among newly intubated patients / J.W. Ufberg, J.S. Bushra, D. Patel // Am. J. Emerg. Med. – 2004. – Vol. 22 (7). – P. 612-614.

411. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns / C.A. Jones [et al.] // Pediatr. Res. – 1996. – Vol. 39. – P. 966 – 975.

412. Ureaplasma urealyticum and chronic lung disease of prematurity: critical appraisal of the literature on causation / E.E. Wang[et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 17. – P. 112 – 116.

413. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia / A. Richard [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 116, N 6. – P. 1353-1360.

414. Van Marter L.J. Chorioamnionitis, mechanical ventilation and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants / L.J. Van Marter, O. Dammann, N. Elizabeth // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 140. – P. 171-176.

415. Van Marter L.J. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? / L.J. Van Marter, E. Allred, M. Pagano // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 105, N.6. – P. 161-164.
416. Varsila E. Early protein oxidation in the neonatal lung is related to development of chronic lung disease / E. Varsila, E. Pesonen, S. Andersson // *Acta Paediatr.* – 1995. – Vol. 84. – P. 1296 – 1299.
417. Varty K. Paediatric gastroesophageal reflux: prognostic indicators from pH monitoring / K. Varty, D. Evans, L. Kapila // *Gut.* – 1993. – Vol. 34, N.11. – P. 1478-1481.
418. Vento G. High total antioxidant activity and uric acid in tracheobronchial aspirate fluid of preterm infants during oxidative stress: an adaptive response to hyperoxia? / G. Vento, M.C. Mele, A. Mordente // *Acta Paediatr.* – 2000. – N.3. – P. 336-342.
419. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994 / D.K. Stevenson [et al.] // *Am .J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179. – P. 1632-1639.
420. Wang H. Interleukin-16 in tracheal aspirate fluids of newborn infants / H. Wang, J. Oei, K. Lui // *Earl Hum. Develop.* – 2002. – N.6. – P. 79-86.
421. Wardle S.P. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease / S.P. Wardle, A. Hughes, S. Chen // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* – 2001. – Vol. 84. – P. 9-13.
422. Welty S.E. Rationale for antioxidant therapy in premature infants to prevent bronchopulmonary dysplasia / S.E. Welty, C.V. Smith // *Nutr. Rev.* – 2001. – Vol. 59, N1. – P.10-17.
423. Wiswell T. E. Aspiration syndromes /T.E. Wiswell, P. Srinivasan // *Neonatal respiratory disorders.* / Ed. by A. Greenough, A.D. Milner. London: ARNOLD, 2003. – P. 334-354.