

На правах рукописи

БРЫКСИНА
Евгения Юрьевна

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

14.01.08 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Воронеж 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Почивалов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Бойцова Евгения Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией детской пульмонологии отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Павлинова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» декабря 2015 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д208.009.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте университета по адресу: <http://www.vsmaburdenko.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2015г.



Ученый секретарь
диссертационного совета

А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. 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 [Яцык Г.В., 2007; Давыдова И.В., 2008; Володин Н.Н., 2014; Овсянников Д.Ю., 2014]. Однако на фоне снижения летальности в данной группе отмечается рост хронической бронхолегочной патологии, представленной, главным образом, бронхолегочной дисплазией (БЛД), частота которой определяется массой тела при рождении: 73% в группе детей с массой тела при рождении менее 1000 г, 41% – 1000-1499 г и 16% – более 1499 г. и сроком гестации: 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 старше 30 недель [Охотникова Е.Н., 2009; Овсянников Д.Ю., 2014].

Согласно классическим представлениям, одним из наиболее значимых факторов в развитии БЛД является ятрогенное воздействие в виде проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и кислородотерапии. Выделение отдельных форм БЛД (классическая БЛД, новая БЛД недоношенных детей, БЛД доношенных) [Классификация..., 2009], а также полиэтиологичность данного заболевания делает актуальным изучение сочетанной патологии с целью определения степени ее влияния на структурно-функциональные изменения в легких, имеющих место при БЛД.

В настоящее время незаслуженно мало внимания уделяется изучению взаимосвязи микроаспирации желудочного содержимого на фоне функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и БЛД. В современной литературе гастроэзофагеальная регургитация рассматривается как физиологическое явление у большинства новорожденных детей [Drossman D.A., 2006], однако существует ряд патологических состояний, при которых регургитация желудочного содержимого систематически происходит выше дистального отдела пищевода с последующей аспирацией. В настоящее время нет четких, объективных, универсальных критериев дифференциальной диагностики между патологической гастроэзофагеальной регургитацией с микроаспирацией желудочного содержимого 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, а также наличием несоответствия данных эндоскопического исследования пищевода данным 24-часовой рН-метрии [Grant L., 2001; Mitchell D.J., 2001; Salvatore S. et al., 2005]. Как следствие, имеет место назначение терапии, несоответствующей истинной тяжести состояния, что приводит к хроническому течению заболевания с микроаспирацией желудочного содержимого, протеолитическим повреждением и последующим фиброзом легких, снижению качества жизни, а в ряде случаев, к инвалидности.

Выделение пепсина в трахеобронхиальном аспирате (ТБА) является объективным маркером аспирации желудочного содержимого на фоне патологической гастроэзофагеальной регургитации. Пепсин является протеолитическим ферментом в активной форме и может оказывать непосредственное повреждающее действие на легкие. Гематогенный механизм проникновения пепсина в бронхолегочную систему исключен в связи с отсутствием его циркуляции в плазме крови [Krishnan U., 2002; Meert K.L. , 2002; Farhath S. et al., 2006].

Микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ усугубляет повреждение легких гипероксией, баро- и волюмовоздействием, а также течением инфекционного процесса (пневмонией) [Nelson S.P., 1997]. 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 [Jiang S.P., 2005; Rotta A.T., 2007]. Повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла легких с развитием некардиогенного интерстициального или альвеолярного отека легких [Maccallum N.S. et al, 2005; Городовикова Ю.А., 2009].

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.

Все вышеперечисленное определило актуальность, цель и задачи исследования.

Цель работы: 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 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. Предложенный и апробированный биохимический метод выявления пепсина в ТБА посредством гельфильтрации на сефадексах с определением активности пепсина унифицированным методом по Ансону и Мирскому в модификации М.П. Черникова по величине экстинкции, позволяет определить присутствие пепсина даже в небольших концентрациях, что делает его точным и диагностически достоверным.

Определена взаимосвязь патологии центральной нервной системы и выраженности микроаспирации желудочного содержимого.

В результате проведенного исследования 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 катамнестического наблюдения в течение трех лет, установлены особенности дальнейшего течения бронхолегочной патологии с выявлением характера исходов БЛД у детей, имевших микроаспирацию желудочного содержимого.

Практическая значимость работы. 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 срока гестационного возраста и массы тела на момент рождения. Предложенные антирефлюксные меры в составе комплексной терапии снизили выраженность микроаспирации желудочного содержимого, что повысило эффективность лечебного процесса и улучшило прогноз БЛД.

Определена эффективность включения антирефлюксных мер (антирефлюксные смеси, приподнятый 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 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 работы в практику. Результаты исследования внедрены в диагностическую и лечебную тактику отделения детской реанимации и интенсивной терапии, отделения патологии недоношенных №4 БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», отделений неонатального профиля ГБУ РО «Перинатальный центр», анестезиолого-реанимационном отделении МУЗ Детская городская больница г. Таганрога. Материалы диссертации включены в учебный процесс для аспирантов и ординаторов кафедры пропедевтики детских болезней и

педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко».

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 диссертации. Основные положения работы доложены или представлены на: 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 ВГМУ 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.

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 языках. Работа иллюстрирована 141 таблицей и 49 рисунками.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в период с января 2009г. по декабрь 2014г. 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 имени 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).

Проведено комплексное обследование 373 детей в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде.

- ✓ **Критерии включения** в исследование: новорожденные дети, находящиеся на ИВЛ.
- ✓ **Критерии исключения** из исследования:

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

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.

Устанавливалась частота развития БЛД у исследуемой категории пациентов в зависимости от 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), с последующим катамнестическим наблюдением пациентов, сформировавших БЛД на протяжении 3 лет.

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».

В зависимости от степени выраженности микроаспирации желудочного содержимого, дети в неонатальном периоде были подразделены на 4 группы.

Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн клинического исследования особенностей течения БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого.

Примечание:

- 1) * - 1А, 2А, 4А, 4В, 4С – недоношенные дети;
- 1В, 2В, 4D – доношенные дети.
- 2) ♦ - 1А+, 1В+, 2А+, 2В+, 3+, 4А+, 4В+, 4С+, 4D+: дети с БЛД;
- 1А-, 1В-, 2А-, 2В-, 3-, 4А-, 4В-, 4С-, 4D-: дети без БЛД.

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) с гестационным возрастом 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 (26,0%). Из них: 19 детей (подгруппа А) с гестационным возрастом менее 29 недель, 31 ребенок (подгруппа В) с гестационным возрастом 29-34 недели, 22 ребенка (подгруппа С), с гестационным возрастом 35-37 недель и 25 пациентов (подгруппа D) были доношенными.

Распределение детей, включенных в исследование по полу, выявило статистически значимое ($p < 0,05$) 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 (рис.2).

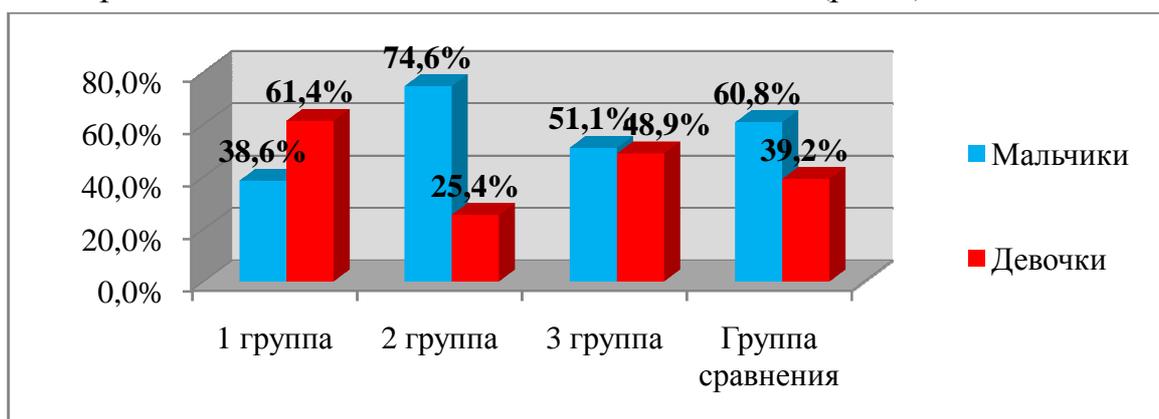


Рисунок 2. Распределение по полу в исследуемой совокупности детей.

Для решения поставленных задач были использованы следующие методы: эпидемиологический, клинико-anamнестический с анализом медицинской документации, данных акушерско-гинекологического, инфекционного, соматического анамнеза, особенностей течения перинатального и неонатального периода, с учетом длительности ИВЛ и последующей кислородотерапии.

В структуру ежедневного клинического наблюдения входила оценка общего состояния, функциональной активности всех систем органов, в том числе – желудочно-кишечного тракта, определение динамики неврологического статуса, показателей массы тела. 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, аспартатаминотрансферазы, мочевины, креатинина, общего, конъюгированного и неконъюгированного билирубина, К, Na (Са, Р – по показаниям). Проводилось определение группы крови и Rh-фактора методом парных сывороток.

Верификация микроаспирации желудочного содержимого проводилась посредством применения разработанного способа выделения пепсина в ТБА (патент РФ №2480753, приоритет от 02.04.2012). Выделение пепсина осуществлялось методом гель-фильтрации на сефадексах, а активность пепсина определяли по Ансону и Мирскому в модификации М.П. Черникова по величине экстинкции (десятичный логарифм отношения интенсивности световых потоков до и после прохождения ими

светопоглощающего слоя, прямо пропорциональна активности пепсина) - унифицированный метод, основанный на способности пепсина расщеплять белковую молекулу гемоглобина с освобождением тирозина и триптофана, не осаждаемых трихлоруксусной кислотой.

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

ТБА собирали через интубационную трубку, в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 часа после кормления. В эндотрахеальную трубку вводили теплый (33-35°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. Сбор ТБА проводился только у детей, находящихся на ИВЛ. У длительно вентилирующихся детей активность пепсина в ТБА определялась в динамике. В целом, процедура сбора ТБА проходила в первый месяц жизни на 1, 3, 10, 14, 21 дни от момента госпитализации, в зависимости от продолжительности ИВЛ.

Средний возраст детей, соответствовавший вышеуказанным дням сбора ТБА приведен в таблице 1.

Таблица 1.

Средний возраст детей, соответствующий дням сбора ТБА в 1 группе

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

Пепсин выделяли методом гель-фильтрации на сефадексах. Для выделения пепсина использовали сефадексG-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_0). 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_0 . Активность пепсина была обнаружена во фракциях с объемом выхода от 0,5 до 0,7 V_e/V_0 , что соответствовала молекулярной массе пепсина варьирующей в пределах 34000-35000 Дальтон. Полученные экстинкции варьировали в пределах от 0,196-2,361. Нашими исследованиями установлено, что диагностически значимой, свидетельствующей о наличии микроаспирации желудочного содержимого является экстинкция выше 0,3. Значения экстинкции менее 0,3 были обусловлены присутствием в ТБА белковых веществ с более низкой молекулярной массой и являлись фоновыми.

Определение газов крови и кислотно-основного состояния (КОС) проводилось на аппарате Compact 1 BloodGasAnalyzer (RocheDiagnostics, 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.

Серологические исследования проводились с использованием иммуноферментных тест-систем «Уреагени Флюоскрин» («Ниармедик», г. Москва, Россия), «Микогомо Скрин» («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»). Определяли специфические антитела классов M, G к M. pneumoniae, M. 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 *M. pneumoniae* и к *Cl. pneumoniae*, *Cl. trachomatis* определялись антитела IgA.

Посев ТБА, 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 высева на агар Сабуро. Антибиотикограмма составлялась с помощью диско-диффузионного метода, чувствительность выделенной грибковой микрофлоры к антимикотическим препаратам определялась «Фунгитестом».

Нейросонографическое исследование проводилось с помощью аппарата Voluson 730 (General Electrics, США) с датчиками частотой 3,5-5,5 МГц.

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.

Ультразвуковое исследование желудка проводилось аппаратом Voluson 730 (General Electrics, США) с использованием датчиков с частотой 3,5-5,5 МГц. Ультразвуковое исследование желудка проводилось до кормления, во время кормления и через два часа после кормления. 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.

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 [Drossman D.A., 2006].

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

Рентгенологические исследования органов грудной клетки, а также брюшной полости в целях исключения некротизирующего энтероколита при выраженном парезе кишечника осуществлялось с помощью аппарата: комплекс «Спектр Ап», по стандартной методике. 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 в период обострения.

Ультразвуковое исследование сердца проводилось аппаратом Krets Voluson 730 Expert (General Electrics, США), с датчиками частотой 4,7-6,8 МГц. Давление в легочной артерии измеряли по трикуспидальной регургитации. Легочную гипертензию диагностировали при систолическом давлении в легочной артерии > 30 мм рт. ст. [Беленков Ю.Н., 2009].

Диагноз БЛД устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Клинические критерии включали искусственную вентиляцию легких на первой неделе жизни и/или респираторную терапию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nose continuous positive airway pressure, nCPAP); терапию кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость); дыхательную недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающуюся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, nCPAP). Рентгенологические критерии включали: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

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, на этапе катамнестического наблюдения степень тяжести БЛД пересматривалась ежегодно и оценивалась на основании клинических критериев согласно Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009).

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 острого респираторного заболевания (ОРЗ). Отмечалось снижение $SatO_2$, 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.

Диагнозы исходов БЛД устанавливались в соответствие с новой отечественной рабочей Классификацией бронхолегочных заболеваний у детей (2009), а также Международных рекомендаций по БА у детей рабочей группы PRACTALL (Practical Allergology) Pediatric Asthma Group.

Критерии диагнозов перинатальных поражений центральной нервной системы в неонатальном периоде и их исходов к концу скорректированного 1 года жизни, а также критерии диагноза ретинопатии недоношенных соответствовали классификации, утвержденной Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины.

На амбулаторном этапе в целях определения характера исходов БЛД и постановки диагноза БА с верификацией бронхообструктивного синдрома и

бронхиальной гиперреактивности, проводилась **бронхофонография** с применением прибора бронхофонографического, диагностического, автоматизированного «ПАТТЕРН-01» (Москва, 2012г.), который обеспечивает, с применением ПЭВМ, регистрацию звуковых колебаний в частотном диапазоне 200-12600 Гц временного развития дыхательного цикла при различных нозологических формах. 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 [Егорова В.Б., 2006].

Позиционная и диетологическая коррекция патологической гастроэзофагеальной регургитации.

У детей, получающих энтеральное питание, 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 гестационному возрасту и состоянию ребенка смесями, 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.

В ходе 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.

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. Числовые данные при нормальном распределении выражались в виде $M \pm Co$, где M – среднее, Co – стандартное отклонение.

С целью выявления структуры взаимосвязи между переменными был проведен факторный анализ. 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». Вычислялись корреляции между переменными и факторами - факторные нагрузки, на основании которых строились диаграммы рассеяния.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Генеалогический анамнез. Анализ генетической предрасположенности к развитию бронхолегочной и гастроинтестинальной патологии выявил, что у детей с микроаспирацией желудочного содержимого количество случаев хронической патологии пищеварения у родственников статистически значимо ($p=0,005$) преобладало в сравнении с пациентами, не имевшими микроаспирации. При этом отмечено нарастание наследственной отягощенности по данному признаку по мере снижения гестационного возраста ($p=0,0004$). Так, семейная отягощенность по заболеваниям гастроинтестинального тракта в 1, 2 и 3 группах составила 29,5%, 40%, 61,7% соответственно.

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 атопической патологии выявил отсутствие достоверных различий в частоте случаев между основными 1, 2, 3 группами исследования (27,9%) и группой сравнения (26,8%). Таким образом, генетическая отягощенность по заболеваниям органов дыхания и атопии имела равную значимость, как в основных группах исследования, так и в группе сравнения.

Наиболее выраженной отягощенностью **акушерско-гинекологического и соматического анамнеза** характеризовались матери во 2й и 3й группах. В данных двух группах достоверно ($p=0,0004$) чаще встречались рождение недоношенных детей (24,3% и 29,8% соответственно) выкидыши (13% и 17% соответственно), медицинские аборт (26,4% и 59,5% соответственно) в анамнезе, в группе сравнения данные показатели составили 6,2%, 0%, 13,4% соответственно. Антенатальная гибель плода, 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 (1,6% и 2,1% соответственно). 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, кольпиткандидозной этиологии у матерей, главным образом, во 2й и 3й группах, при этом максимальную ($p<0,05$) отягощенность по воспалительным заболеваниям половой сферы имели матери в 3й 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 3й группе.

Как показал анализ результатов, проводимых в период беременности, серологических методов исследования, во всех группах статистически значимо преобладали хламидии, вирус простого герпеса I типа, при этом данными инфекциями достоверно чаще страдали матери в 3й группе: 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 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 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 ниже ($p<0,05$) и составил 34,1% и 29,9% случаев соответственно.

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.

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, в частности, способствуя развитию бронхолегочной и гастроинтестинальной патологии. Так, антенатальное инфицирование плода с развитием внутриутробной пневмонии, нарушение трофической функции плаценты на фоне инфекционной, соматической патологии, преждевременное рождение, сопровождающееся морфофункциональной незрелостью всех систем органов – приводят к развитию РДСН с необходимостью проведения респираторной терапии [Мостовой А.В., 2006; Володин Н.Н., 2009]. Также имеет место нарушение функциональной активности желудочно-кишечного тракта, в частности нижнего пищеводного сфинктера с развитием патологической гастроэзофагеальной регургитации [Беляева И.А., 2007] с микроаспирацией желудочного содержимого на фоне функционального или органического поражения рефлексорной дуги, ответственной за защитные реакции верхних или нижних дыхательных путей, препятствующих аспирации [Nelson S.P., 1997, Krishnan U., 2002].

Частота и динамика выраженности микроаспирации желудочного содержимого

В исследуемой совокупности детей (373 пациента) микроаспирация была выявлена в 74% случаев (276 пациентов) ($p < 0,05$).

Активность пепсина в ТБА нарастала по мере снижения гестационного возраста с максимальными показателями у детей, с гестационным возрастом менее 29 недель (экстинкция 1,2-1,7).(табл. 2).

Таблица 2.

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*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с показателем на 2-4 дни исследования.

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 дню жизни. В подгруппе 2А и 3 группе микроаспирация желудочного содержимого имела прогрессирующий характер с максимальными значениями экстинкции к 22-24 дню жизни. Полученные данные согласуются с результатами проведенного ранее исследования [Беляева И.А., 2007], выявившего нарастание дисфункций верхних отделов желудочно-кишечного тракта на 3-4 неделе жизни у детей рожденных преждевременно, в частности, в связи с созреванием нижнего пищеводного сфинктера (НПС) на фоне нарушения его функциональной активности.

Особенности функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и их взаимосвязь с неврологической патологией

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 3.

Таблица 3.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта 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)●

Примечание: * - $p < 0,05$ 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 центральной нервной системы (ЦНС) с более выраженной дисрегуляцией функциональной активности гастроинтестинального тракта.

Частота, тяжесть и структура БЛД

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 гестационного возраста ($p = 0,00026$). 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. 3).

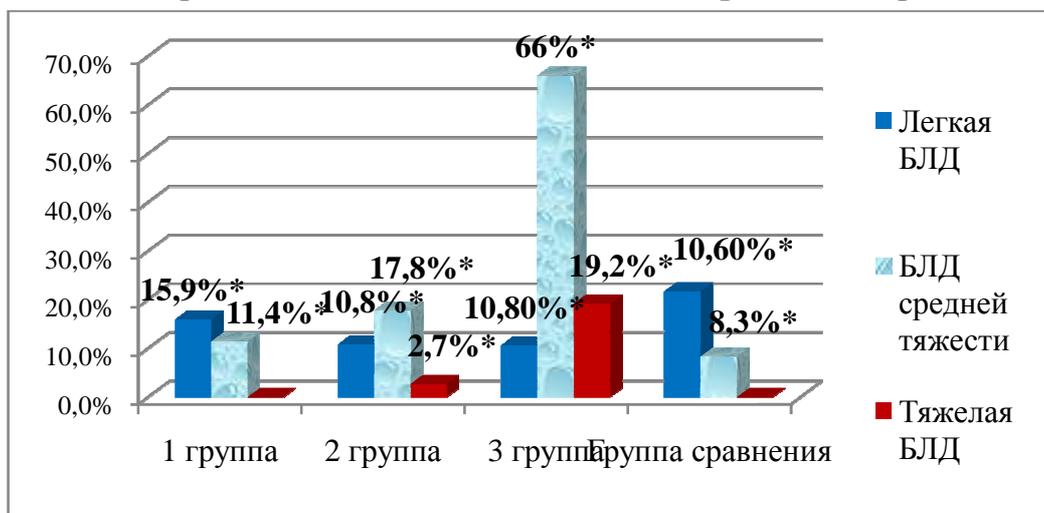


Рисунок 3. Сравнительная характеристика количества случаев и тяжести течения БЛД на фоне микроаспирации и без нее.

Примечание: * - Различия между показателями основных групп и группы сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Наращение значений экстинкции (активности пепсина) в ТБА сопровождалось увеличением продолжительности ИВЛ ($p = 0,0028$) и последующей кислородотерапии ($p = 0,00047$), а также тяжести течения БЛД (табл. 3).

Таблица 3.

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*

Примечание: * - $p < 0,05$ 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 (рис.4).

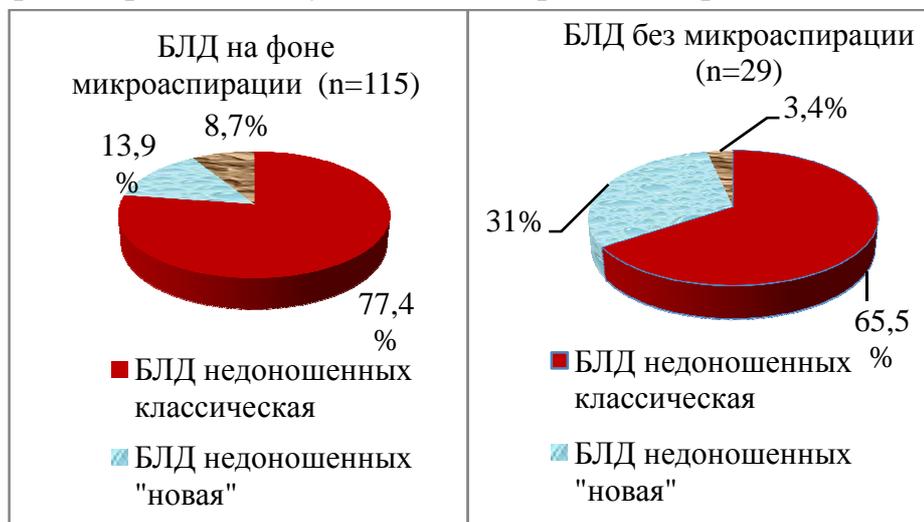


Рисунок 4. Структура БЛД.

Примечание: различия между показателями основных групп и группы сравнения достоверны ($p < 0,005$).

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.

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.4).

Таблица 4.

Сравнительная характеристика рентгенологической семиотики 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)	Классическая БЛД недоношенных (n=19)	Новая БЛД недоношенных (n=9)	БЛД доношенных (n=1)
	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

Продолжение таблицы 4

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

Примечание: * - $p < 0,05$ 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. 5, 6).

Таблица 5.

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*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого и без нее.

Таблица 6.

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

Продолжение таблицы 6.

Среднетяжелое течение БЛД, %	25,0*	13,4*	5,4	8,3	2,1	-
Тяжелое течение БЛД, %	5,1	3,3	0,4	-	-	-

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей БЛД на фоне микроаспирации желудочного содержимого и без нее.

Изучение характера тяжести течения БЛД в аспекте взаимосвязи с наличием или отсутствием инфекции, вызванной цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом простого герпеса (ВПГ), а также их сочетанием, выявило достоверно ($p < 0,05$) большее количество случаев тяжелого течения БЛД при сочетании ЦМВ и ВПГ.

Катамнестическое наблюдение на протяжении первых 3 лет жизни установило, что в группе детей с микроаспирацией желудочного содержимого такие исходы БЛД как бронхиальная астма (БА), 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; БА, 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.

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, составившие 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 бронхообструкции. 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. 7).

Таблица 7.

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)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее.

Прогностические критерии развития БЛД различной тяжести течения

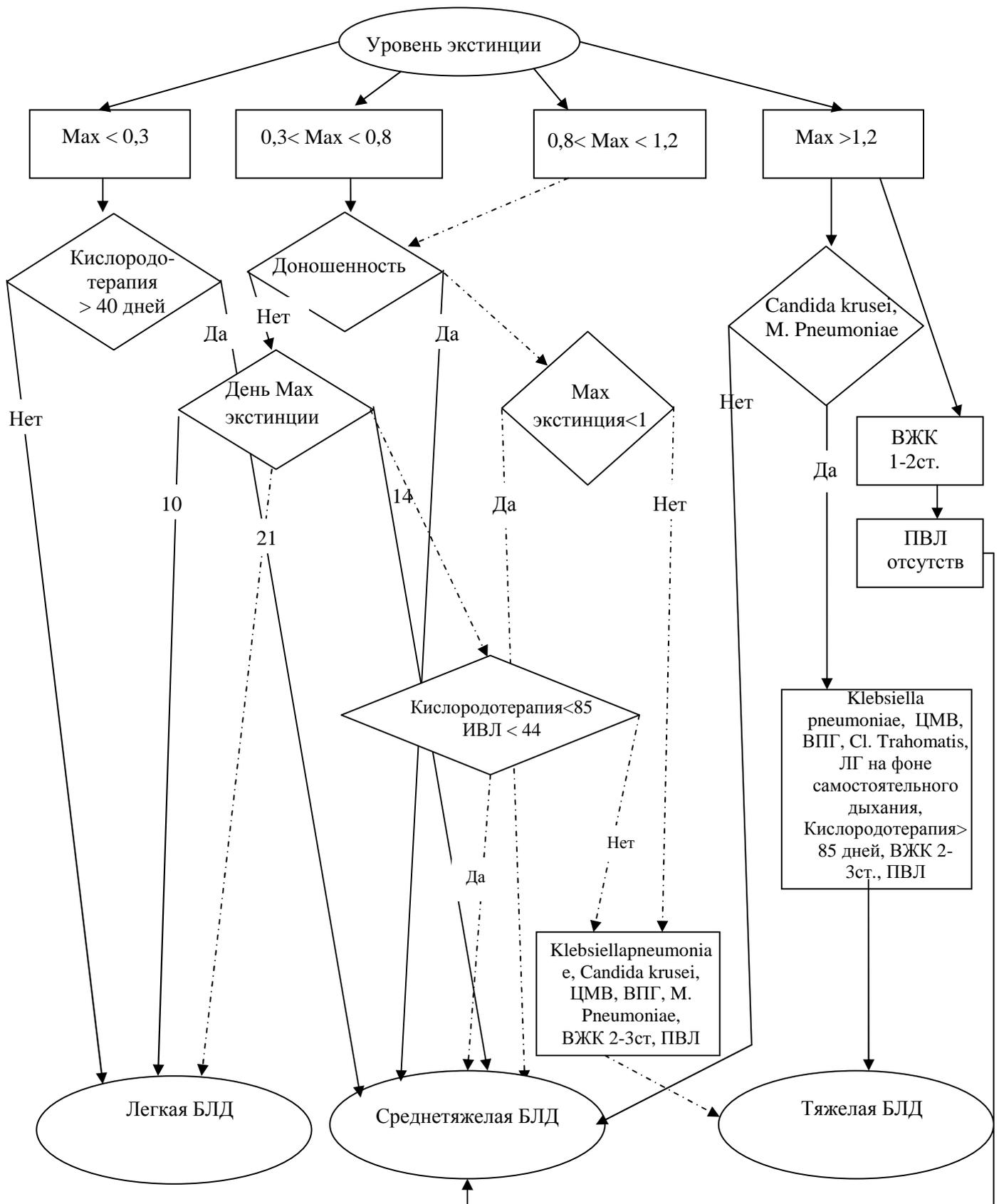


Рисунок 5. Алгоритм прогнозирования тяжести течения БЛД.

На рисунке 5 представлен алгоритм прогнозирования тяжести течения формировавшейся БЛД, разработанный на основе метода лабораторной диагностики микроаспирации желудочного содержимого и выделенных наиболее значимых факторов в развитии и течении БЛД.

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 1,2 и ниже;

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 при любом гестационном возрасте 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 (табл.8).

Таблица 8.

Средние значения экстинкции в зависимости от гестационного возраста и вида

энтерального питания в первый месяц жизни

Смесь	Гестационный возраст, недели			
	38 и более	37-35	34-29	менее 29
Экстинкция($M \pm So$)				
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*

Примечание: * - различия между показателями при различном гестационном возрасте достоверны ($p < 0,05$).

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.6).

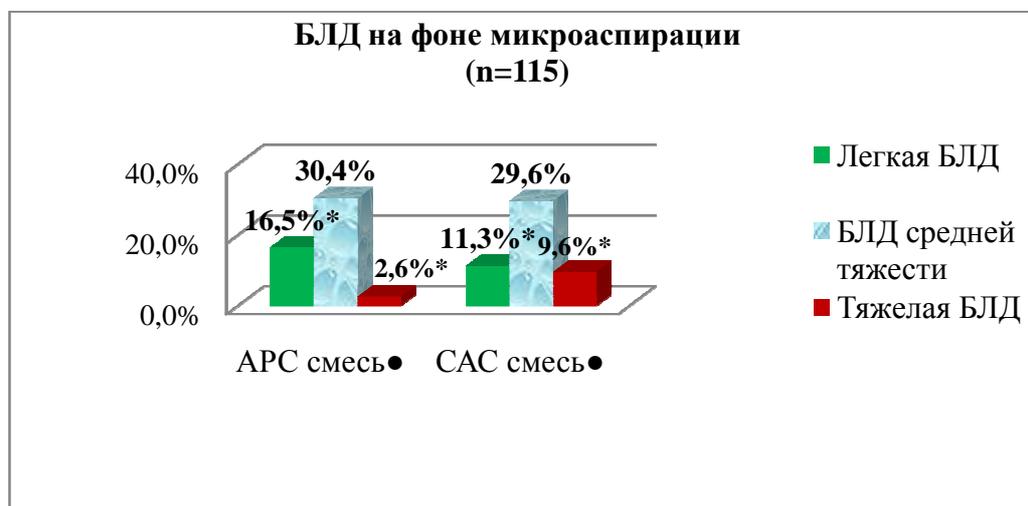


Рисунок 6. Количество случаев и тяжесть течения БЛД в зависимости от вида энтерального питания в неонатальном периоде.

Примечание: ● - АРС – антирефлюксная смесь, САС – стандартная адаптированная смесь; * - $p < 0,05$ при сравнении показателей на фоне применения АРС на фоне применения САС.

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 для профилактики и лечения БЛД 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 [Carnielli V.P., 2000].

Из 373, включенных в исследование детей, эуфиллин (соединение теофиллина с этилендиамином) в неонатальном периоде получали 176 детей, кофеин (кофеин-бензоат натрия) – 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 – согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Как показал анализ частоты случаев микроаспирации желудочного содержимого в зависимости от применяемого метилксантина, диагностически значимая экстинкция определялась достоверно ($p < 0,05$) чаще у пациентов, получавших эуфиллин (рис. 7).



Рисунок 7. Сравнительный анализ количества случаев микроаспирации желудочного содержимого у детей, получавших эуфиллин и кофеин.

Примечание: * - $p < 0,05$ 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 микроаспирация желудочного содержимого у пациентов различного гестационного возраста, получавших эуфиллин (табл.9).

Таблица 9.

Максимальные значения экстинкции в зависимости от применяемого системного метилксантина

Системный метилксантин	Эуфиллин (n=152)	Кофеин (n=124)
Экстинкция (M±So) в 1 группе	(n=28) 0,497±0,029*	(n=16) 0,326±0,036
Экстинкция (M±So) во 2 группе	(n=101) 1,118±0,025*	(n=84) 0,931±0,017
Экстинкция (M±So) в 3 группе	(n=23) 1,542±0,033*	(n=24) 1,408±0,021

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей на фоне применения эуфиллина и кофеина.

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.

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, РДСН в раннем неонатальном периоде, требующий проведения респираторной терапии. В неонатальном периоде наибольшую значимость имеют инфекционная патология, продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии, а также выраженность микроаспирации желудочного содержимого.

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 срока гестации ($p=0,00026$). 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 с одинаковым гестационным возрастом, 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 фиброзом 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 (46,9%) и наличием случаев ретинопатии III степени (18,3%). Ретинопатия I степени у детей с микроаспирацией, страдающих БЛД встречалась в 16,5% случаев. У пациентов с БЛД без микроаспирации статистически значимо ($p < 0,005$) преобладала ретинопатия I степени (34,5%) 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 нет.

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 терапии с коррекцией сопутствующей неврологической патологии 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 динамической 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 ИВЛ, целесообразно исследовать ТБА на наличие маркера микроаспирации желудочного содержимого – пепсина. Дополнительными показаниями для данного исследования являются: функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, церебральная ишемия II, III степени, ВЖК II, III степени 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.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Брыксина Е.Ю. Бронхолегочная дисплазия в аспекте соединительнотканного дисгенеза у детей / Е.Ю. Брыксина, А.В. Почивалов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва - Тверь – Санкт-Петербург, 2010. - Выпуск 1. – С. 176-184.

2. Усачева Е.А. Факторы, влияющие на формирование бронхолегочной дисплазии / Е.А. Усачева, В.Э. Вертухова, Л.Г. Дынина, М.А. Беседина, Е.Ю. Брыксина, В.Г. Плешкова // Материалы I международного конгресса по перинатальной медицине и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. – Москва, 2011. – С.160.

3. Патент №2480753 РФ. Способ прогнозирования тяжести течения бронхолегочной патологии на фоне гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких / А.В. Почивалов, Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин, Д.В. Василенко; заявлено 2.04. 2012; опубликовано 27.04.2013 // Бюллетень №12.

4. Брыксина Е.Ю. Особенности инфекционного, соматического и акушерского статуса матерей новорожденных, требовавших проведения респираторной терапии / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин, А.В. Почивалов // Актуальные вопросы инфекционных заболеваний, детской хирургии и

педиатрии: Материалы областной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию БУЗ ВО ОДКБ №2. – Воронеж: Кварта, 2012. – С. 61- 65.

5. **Брыксина Е.Ю. Патогенетическое и клиническое обоснование эффективности кортексина в составе комплексной терапии дисфункций желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Научные ведомости БелГУ. - Белгород, 2013. - №25 (168). – Вып. 24. - С. 105-113.**

6. Брыксина Е.Ю. Патогенетические аспекты соединительнотканного ремоделирования при бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин, А.В. Почивалов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. – Москва - Тверь – Санкт-Петербург, 2013. – Выпуск 3. – С. 235-242.

7. **Брыксина Е.Ю. Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей / Е.Ю. Брыксина // Вестник Тамбовского Университета. Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т.18. – Вып.6. – С. 3312-3315.**

8. **Брыксина Е.Ю. Диагностика гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Вестник Тамбовского Университета. Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т.18. – Вып.5. – Часть 3. – С. 2882-2885.**

9. Брыксина Е.Ю. Внешние и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у детей с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина, А.В. Почивалов // Достижения и перспективы педиатрического факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 80-летию педиатрического факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж: Кварта, 2013. – С. 162-165.

10. Брыксина Е.Ю. Метод диагностики микроаспирации желудочного содержимого у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины XXI века». – Уфа, 2014. – С.8-11.

11. Брыксина Е.Ю. Частота развития и особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного

содержимого / Е.Ю. Брыксина // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины XXI века». – Уфа, 2014. – С.6-8.

12. Брыксина Е.Ю. Клинико-статистическая взаимосвязь неврологической патологии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина // Врач-аспирант. – Воронеж, 2014. – № 3.1(64). - С. 187-191.

13. Брыксина Е.Ю. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина, А.В. Почивалов, В.С. Брыксин // Актуальные вопросы науки XXI века: сборник статей. – Уфа: Аэтерна, 2014. – С. 41-43.

14. Брыксина Е.Ю. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных / Е.Ю. Брыксина // Достижения и перспективы медицины: сборник статей Международной научно-практической конференции (9 июня 2014 г., г. Уфа). – Уфа: Аэтерна, 2014. – С. 8-10.

15. Брыксина Е.Ю. Роль микроаспирации желудочного содержимого в этиопатогенезе бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Брыксина // Инновационное развитие современной науки: сборник статей Международной научно-практической конференции (30-31 мая 2014г., г. Уфа). – Уфа: РИО МЦИИ ОМЕГА САЙНС, 2014. – С. 21-24.

16. Брыксина Е.Ю. Анализ анамнестических данных матерей у детей с микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина // Врач-аспирант. – Воронеж, 2014. - №3.2(64). – С. 302-306.

17. Брыксина Е.Ю. Эффективность нейропротекторной терапии при дисфункциях желудочно-кишечного тракта у недоношенных / Е.Ю. Брыксина // Эволюция медицины: сборник статей Международной научно-практической конференции (23 июня 2014 г., г. Уфа). – Уфа: Аэтерна, 2014. – С. 5-7.

18. Брыксина Е.Ю. Особенности динамики выраженности микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных детей, получавших респираторную терапию / Е.Ю. Брыксина // Врач-аспирант. – Воронеж, 2014. - №4.1(65). – С. 198-203.

19. Брыксина Е.Ю. Анализ продолжительности искусственной вентиляции легких у новорожденных с микроаспирацией желудочного

содержимого/ Е.Ю. Брыксина // Фундаментальные исследования. - 2014. - №7. – С. 451-454.

20. Брыксина Е.Ю. Бронхолегочная дисплазия на фоне микроаспирации желудочного содержимого: особенности течения и исходы / Е.Ю. Брыксина // Фундаментальные исследования. - 2014. - №7. – Часть 5. – С. 911-915.

21. Брыксина Е.Ю. Акушерско-гинекологический, инфекционный и соматический статус матерей у детей с микроаспирацией желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Воронеж, 2014. – Том 13. - №2. – С. 335-338.

22. Брыксина Е.Ю. Активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких / Е.Ю. Брыксина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Воронеж, 2014. – Том 13. - №2. – С. 400-404.

23. Брыксина Е.Ю. Анализ влияния терапии метилксантинами на выраженность микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сборник научных трудов по материалам IV Международной научно-практической конференции (31 октября 2014г., г. Белгород). – Белгород, 2014. – Часть II. – С. 10-12.

24. Брыксина Е.Ю. Особенности системы органов дыхания у недоношенных детей. Патогенетические аспекты микроаспирации желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина // Международное Научное Общество «Интер-медикал», 2014. - №2. – С. 22-28.

25. Брыксина Е.Ю. Значение аспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Брыксина, А.В. Почивалов, В.С. Брыксин, Ю.В. Крюков // Материалы IX Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (22-23 сентября, Москва). – М., 2014. – С. 6.

26. Брыксина Е.Ю. Динамика активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина // Научные ведомости БелГУ. - Белгород, 2014. - №18(189). – Вып. 27. – С. 92-96.

27. Брыксина Е.Ю. Особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого / Е.Ю.

Брыксина, А.В. Почивалов // Научные ведомости БелГУ. - Белгород, 2014. - №18(189). – Вып. 27. – С. 119-123.

28. **Брыксина Е.Ю. Частота развития, особенности течения и исходы бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина, А.В. Почивалов, В.С. Брыксин, Ю.В. Крюков, И.В. Боронина // Педиатрия. – 2014. - №6. – С. 197.**

29. Брыксина Е.Ю. Дисфункции верхних отделов желудочно-кишечного тракта у новорожденных в аспекте взаимосвязи с микроаспирацией желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина // Неонатология: новости, мнения, обучение. – М., 2014. - №4(6). – С. 48-54.

30. Брыксина Е.Ю. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Брыксина // Международный Научный Институт «Educatio». Ежемесячный научный журнал. – Новосибирск, 2014. - №5. – Часть 3. – Стр. 6-8.

31. Брыксина Е.Ю. Особенности течения и исходов бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина // Национальная ассоциация ученых. Ежемесячный научный журнал. – Екатеринбург, 2014. - №2. – Часть 3. – С. 97-100.

32. Брыксина Е.Ю. Характер питания новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Национальная ассоциация ученых. Ежемесячный научный журнал. – Екатеринбург, 2014. - №3. – Часть 2. – С. 144-146.

33. Брыксина Е.Ю. Вопросы диагностики микроаспирации желудочного содержимого у детей, получавших респираторную терапию в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Евразийский Союз Ученых. Ежемесячный научный журнал. – Москва, 2014. - №7. – Часть 3. – С. 24-26.

34. **Брыксина Е.Ю. Взаимосвязь неврологической патологии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Воронеж, 2014. – Том 13. - №3. – С. 639-644.**

35. Брыксина Е.Ю. Клинико-патогенетическое значение микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Брыксина, А.В. Почивалов, В.С.

Брыксин, М.Л. Жидков, Ю.В. Крюков, А.П. Савченко // Педиатрия. – 2015. - №1. – С. 51-56.

36. Брыксина Е.Ю. Терапия бронхолегочной дисплазии с посиндромной коррекцией коморбидных состояний / Е.Ю. Брыксина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Воронеж, 2014. – Том 13. - №4. – С. 854-859.

37. Брыксина Е.Ю. Нутритивная тактика у детей группы риска по развитию бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Брыксина, А.В. Почивалов, В.С. Брыксин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Воронеж, 2014. – Том 13. - №4. – С. 794-799.

38. Брыксина Е.Ю. Взаимосвязь активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате и длительности респираторной терапии у новорожденных / Е.Ю. Брыксина // Вестник Российского университета дружбы народов (Серия Медицина). – 2015. - №1. – С. 112-117.

39. Брыксина Е.Ю. Роль микроаспирации желудочного содержимого в этиопатогенезе и патоморфозе бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Брыксина // Врач. – 2015. - №2. – С. 67-69.

40. Брыксина Е.Ю. Особенности течения бронхолегочной дисплазии ассоциированной с микроаспирацией желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина // Вестник Российского университета дружбы народов (Серия Медицина). – 2015. - №2. – С. 81-87.

41. Брыксина Е.Ю. Функциональная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у недоношенных: патогенетические аспекты развития микроаспирации желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Вестник Российского университета дружбы народов (Серия Медицина). – 2015. – №3. – С. 107-116.

42. Брыксина Е.Ю. Особенности коморбидной патологии у детей с бронхолегочной дисплазией на фоне микроаспирации желудочного содержимого в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин, А.П. Савченко // Педиатрия. – 2015. – №4. – С. 224.

43. Брыксина Е.Ю. Патогенетические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы и особенности неврологического статуса недоношенных детей / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин, И.О. Буштырева, В.А. Буштырев, Е.П. Ониангет // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/127-21319> (дата обращения: 18.08.2015).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРС – антирефлюксная смесь;
- БА – бронхиальная астма;
- БЛД – бронхолегочная дисплазия;
- ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние;
- ВПГ – вирус простого герпеса;
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
- КОС – кислотно-основное состояние;
- НПС – нижний пищеводный сфинктер;
- ОАП – открытый артериальный проток;
- ОРЗ – острое респираторное заболевание;
- ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция;
- РДСН – респираторный дистресс синдром новорожденного;
- САС – стандартная адаптированная смесь;
- СРБ – С-реактивный белок;
- ТБА – трахеобронхиальный аспират;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ЦМВ – цитомегаловирус;
- ЦНС – центральная нервная система;
- nCPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (continuous positive airway pressure);
- SatO₂ – сатурация кислорода;
- PaO₂ - показатель парциального напряжения кислорода в артериальной крови;
- PaCO₂ - показатель парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови;
- pH – показатель активной реакции плазмы.