

ПЕДИАТРИЯ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МИКРОАСПИРАЦИЕЙ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

Е.Ю. Брыксина

Кафедра пропедевтики детских болезней и педиатрии
ГОУ ВПО «Воронежская государственная
медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»
ул. Студенческая, 10, Воронеж, Россия, 394000

Проводилось исследование трахеобронхиального аспирата (ТБА) на наличие маркера микроаспирации желудочного содержимого — пепсина с последующим анализом количества случаев и характера течения развившейся бронхолегочной дисплазии (БЛД) у пациентов на фоне микроаспирации и без нее. Выявлено, что у детей с микроаспирацией частота развития и тяжесть течения БЛД при всех степенях гестационной зрелости была выше и нарастала пропорционально увеличению активности пепсина в ТБА и снижению срока гестации.

Ключевые слова: микроаспирация, трахеобронхиальный аспират, пепсин, экстинкция, бронхолегочная дисплазия.

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 бронхолегочной дисплазией (БЛД), частота которой составляет в среднем 20% (от 5 до 68%) и 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 [1—3].

Согласно современному определению ведущим этиопатогенетическим моментом в развитии данной хронической обструктивной патологии легких является ятрогенное воздействие в виде проведения искусственной вентиляции легких

и кислородотерапии. Полиэтиологичность данного заболевания делает актуальным изучение сочетанной патологии с целью определения степени ее влияния на развитие и последующее течение БЛД.

Незаслуженно мало внимания уделяется изучению взаимосвязи микроаспирации желудочного содержимого на фоне функциональной патологии гастроинтестинальной системы (часто связанной не только с морфо-функциональной незрелостью, но и с перинатальным гипоксическим и травматическим поражением центральной нервной системы, инфекционно-воспалительным процессом) и БЛД.

Микроаспирация желудочного содержимого встречается у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, асфиксию, натальную травму шейного отдела позвоночника (нарушение микроциркуляции в области ядер блуждающего нерва, иннервирующего пищевод) [4; 5], имеющих лактазную недостаточность, структурно-функциональные нарушения в гастроинтестинальной системе на фоне инфекционно-воспалительного процесса, а также генетическую детерминацию в развитии гастроинтестинальных дисфункций [6]. Наибольшую предрасположенность к микроаспирации желудочного содержимого имеют недоношенные и морфологически незрелые новорожденные [7].

Микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких усугубляет повреждение легочной ткани гипероксией, баро- и волюмовоздействием, 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 [8].

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, а также о методах верификации микроаспирации на ранних этапах и мерах по предотвращению ее развития, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: установить частоту развития и особенности течения БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого.

Материалы и методы. Обследовано 373 ребенка в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде с последующим катамнестическим наблюдением на протяжении 3 лет.

Верификация микроаспирации желудочного содержимого проводилась посредством применения разработанного способа выделения пепсина в ТБА [8]. 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 пропорционален активности пепсина) — унифицированный метод, основанный на способности пепсина расщеплять белковую молекулу гемоглобина с освобождением тирозина и триптофана, не осаждаемых трихлоруксусной кислотой.

ТБА собирали через интубационную трубку, в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 часа после кормления. В эндотрахеальную трубку вводили теплый (33—35 °С) 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.

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.

Диагноз БЛД устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Тяжесть течения БЛД определялась на основании анамнестических, клинических и рентгенологических критериев [9].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6» (USA, 2001).

Первую группу составили 44 ребенка (11,8%) с экстинкцией в ТБА от 0,3 до 0,8. В данную группу вошли 23 доношенных ребенка (подгруппа 1А) и 21 ребенок, рожденный преждевременно (подгруппа 1В) в 35—37 недель гестации.

Вторая группа была представлена 185 детьми (49,6%) с экстинкцией в ТБА от 0,8 до 1,2. Пациенты второй группы подразделялись на 77 доношенных детей (подгруппа 2А) и 108 недоношенных (подгруппа 2В) со сроками гестации при рождении 34—32 недели (56 детей) и 31—29 недель (52 ребенка).

Третья группа включала 47 младенцев (12,6%), родившихся преждевременно со сроком гестации менее 29 недель и экстинкцией от 1,2 до 1,7, что свидетельствовало наиболее выраженной микроаспирации желудочного содержимого на фоне слабой степени зрелости антирефлюксных, антиаспирационных механизмов и/или тяжелого поражения ЦНС гипоксического, геморрагического, травматического, токсического генеза.

В отдельную группу были выделены дети с минимальными значениями экстинкции в ТБА — менее 0,3, являющимися диагностически и прогностически незначимыми — 97 детей (26,0%). Из них 25 пациентов (25,8%) были доношенными — подгруппа А, 22 ребенка (22,7%) — рожденными преждевременно в сроке гестации 37—35 недель — подгруппа В, 31 ребенок (31,9%) со сроком гестации при рождении 34—29 недель — подгруппа С, и 19 детей (19,6%), рожденных в сроке гестации менее 29 недель — подгруппа D.

Результаты и их обсуждение. В исследуемой совокупности детей (373 пациента) микроаспирация была выявлена в 74,0% случаев (276 пациентов). Количество случаев БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого статистически значимо превышало соответствующий показатель у пациентов группы сравнения и составило 41,7% случаев (29,9% — в группе сравнения).

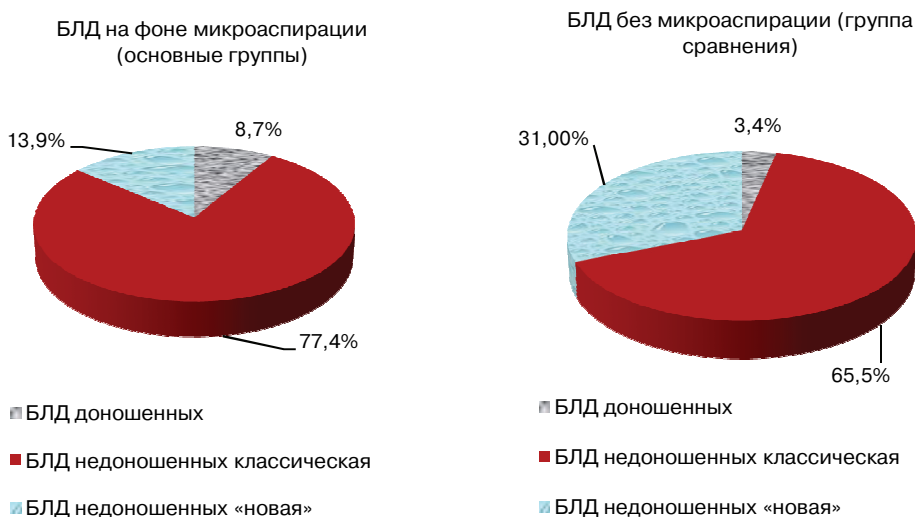


Рис. 1. Структура БЛД. Различия между показателями основных групп и группы сравнения достоверны ($p < 0,005$)

Сравнительный анализ структуры БЛД (рис. 1) выявил нарастание доли БЛД доношенных и классической БЛД недоношенных 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 меньшем количестве случаев в сравнении с пациентами аналогичного гестационного возраста без микроаспирации.

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. 4).

Катамнестическое наблюдение на протяжении первых трех лет жизни установило, что в группе детей с микроаспирацией желудочного содержимого такие исходы БЛД, как бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, локальный пневмофиброз, имели место в 27,8, 31,3, 13,9, 48,7% случаев соответственно, клиническое выздоровление отмечено у 0,9% пациентов.

Возрастные особенности характера течения БЛД

Показатели	БЛД на фоне микроаспирации ($n = 276, m = 115$)			БЛД без микроаспирации ($n = 97, m = 29$)		
	0—1 год	1—2 года	2—3 года	0—1 год	1—2 года	2—3 года
Количество обострений ($M \pm n$)	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 ($M \pm n$)	4,8 ± 1,1	3,1 ± 1,4	2,9 ± 1,3	2,9 ± 1,3	1,8 ± 0,7	1,2 ± 0,4
Легкое течение БЛД, %	11,6	25,0	35,9	21,7	27,8	29,9
Средне-тяжелое течение БЛД, %	25,0	13,4	5,4	8,3	2,1	—
Тяжелое течение БЛД, %	5,1	3,3	0,4	—	—	—

В группе сравнения распределение исходов БЛД было обратным и у основного количества пациентов (55,2%) к концу третьего года жизни было отмечено клиническое выздоровление; бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, локальный пневмофиброз встречались в достоверно ($p < 0,005$) меньшем проценте случаев: 17,2, 24,1, 10,3%, ни один из пациентов не имел хронического бронхита.

Оценка коморбидной патологии выявила статистически значимое ($p < 0,001$) преобладание в первые месяцы жизни гипертензионно-гидроцефального синдрома (37,0%), ВЖК (57,6%), ПВЛ (6,5%) и натальной травмы ШОП (47,5%), а также задержки физического (59,2%), психомоторного развития (57,0%) и количества случаев детского церебрального паралича (17,0%) к концу первого года жизни у детей с микроаспирацией.

Можно предположить наличие патогенетической взаимосвязи между выраженностью неврологической патологии, сопровождающейся вегетативной дисрегуляцией функциональной активности желудочно-кишечного тракта, угнетением защитных реакций верхних и нижних дыхательных путей и степенью микроаспирации.

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.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Давыдова И.В., Яцык Г.В., Лукина О.Ф. и др. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни // Российский педиатрический журнал. 2008. № 6. С. 10—13.
- [2] Овсянников Д.Ю. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи детям и современные показатели летальности // Педиатрия. 2009. Т. 88. № 3. С. 155.
- [3] Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения. СПб., 2004.
- [4] Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. М.: Медицина, 2005.

- [5] *Брыксина Е.Ю.* Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей // Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. 2013. Т. 18. Вып. 6. С. 3312—3315.
- [6] *Беляева И.А.* Дисфункции пищеварительного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральную ишемию: дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
- [7] *Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. et al.* Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey // *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997. V. 151 (6). P. 569—572.
- [8] Патент РФ № 2012112393/15, 02.04.2012.
Почивалов А.В., Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Василенко Д.Ю. Способ прогнозирования тяжести течения бронхолегочной патологии на фоне гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких // Патент России № 2480753, МПК G 01 N 33/483.
- [9] Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009. С. 18.

PECULIARITIES OF THE COURSE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA ASSOCIATED WITH MICROASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS

E.Yu. Bryksina

Department of propaedeutics of children's diseases and pediatrics
“Voronezh State Medical Academy n.a. N.N. Burdenko”
of Ministry of Health of the Russian Federation
Studencheskaya str., 10, Voronezh, Russia, 394000

Tracheobronchial aspirate (TBA) was tested for marker of micro-aspiration of gastric contents — pepsin followed by analysis of the incidence and clinical picture of the developed bronchopulmonary dysplasia (BPD) in patients with and without microaspiration. Found that in children with micro-aspiration the frequency and the severity of BPD in all degrees of gestational maturity was higher and increased in proportion to the activity of pepsin in the TBA and lower gestational age.

Key words: micro-aspiration, tracheobronchial aspirate, pepsin, extinction, bronchopulmonary dysplasia.

REFERENCES

- [1] *Davydova I.V., Yatsyk G.V., Lukina O.F. et al.* Clinical and functional features of bronchopulmonary dysplasia in the first six months of life. *Russian Pediatric Journal.* M., 2008. N 6. P. 10—13.
- [2] *Ovsyannikov D.Yu.* The frequency of bronchopulmonary dysplasia in the structure of respiratory diseases at various stages of care for children and modern mortality rates. *Pediatrics.* M., 2009. V. 88. N 3. P. 155.
- [3] *Bogdanova A.V., Boytsova E.V., Starevskaya S.V.* System of medical care for children with bronchopulmonary dysplasia at different stages of management. SPb., 2004.
- [4] *Ratner A.Yu.* Neurology of newborns. M.: Medicine, 2005.

- [5] Bryksina E.Yu. Pathogenetic aspects of perinatal lesions of the central nervous system in pre-term infants. Bulletin of the University of Tambov. Ser. Natural and technical Sciences. Tambov, 2013. Vol. 18. Iss. 6. P. 3312—3315.
- [6] Belyaeva I.A. Dysfunctions of the digestive tract in infants undergoing cerebral ischemia: Diss. ... Dr. med. sciences. M., 2007.
- [7] Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997. V. 151 (6). P. 569—572.
- [8] Patent of RF № 2012112393/15. 02.04.2012 / Pochivalov A.V., Bryksina E.Yu., Bryksin V.S., Vasilenko D.Yu. A method of predicting the severity of bronchopulmonary pathology on the background of gastroesophageal reflux in children undergoing artificial lung ventilation. Russian patent № 2480753, IPC G 01 N 33/483.
- [9] The classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. M.: Russian Respiratory Society, 2009. P. 18.