

УДК 616-053.32+616.3-07-092-08

ДИАГНОСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

© Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рефлюкс; микроаспирация; пепсин; трахеобронхиальный аспират; пневмофиброз.

Разработан способ определения активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких. Обследовано 115 недоношенных детей, получавших респираторную терапию в неонатальном периоде с проведением антирефлюксных мероприятий в случае положительной реакции на пепсин. Выявлено, что выделение пепсина сопровождалось затяжным течением пневмонического процесса в ткани легких. Введение антирефлюксных мер в состав комплексной терапии позволяло достичь более значимого структурно-функционального восстановления бронхолегочной системы.

ВВЕДЕНИЕ

В современной литературе желудочно-пищеводный рефлюкс рассматривается как физиологическое явление у большинства новорожденных детей, однако существует ряд патологических состояний, при которых регургитация желудочного содержимого систематически происходит выше дистального отдела пищевода с последующей аспирацией [1, 2]. В настоящее время нет четких представлений о клинических проявлениях гастроэзофагеального рефлюкса у новорожденных детей, а также объективных критериев дифференциальной диагностики между этим заболеванием и срыгиваниями [3, 4]. Как следствие, имеет место назначение терапии, не соответствующей истинной тяжести состояния, что приводит к хроническому течению заболевания, снижению качества жизни и, в последующем, к инвалидности. Срыгивания у детей первых месяцев жизни считаются физиологическим явлением, в основе которого лежит незрелость мышечного слоя пищевода, расположение дистальной части пищевода выше диафрагмы, физиологическая незрелость кардиального сфинктера, преимущественно горизонтальное положение ребенка [5–8]. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс встречается у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, асфиксию [9, 10], натальную травму шейного отдела позвоночника, нарушение микроциркуляции в области ядер блуждающего нерва, иннервирующего пищевод [11, 12], лактазную недостаточность, а также генетическую детерминацию в развитии гастроэзофагеального рефлюкса.

Наибольшую предрасположенность к гастроэзофагеальному рефлюксу имеют недоношенные и морфологически незрелые новорожденные с наличием высокого риска аспирации желудочного содержимого. Факторы, способствующие аспирации у детей данной группы, включают: незрелость нижнего пищеводного сфинктера, малую емкость желудка, снижение моторики желудочно-кишечного тракта с задержкой эвакуации содержимого желудка, наличие назогастрального зонда в связи с незрелостью и дискоординацией рефлексов

сосания и глотания, интубацию, седацию на фоне искусственной вентиляции легких [13–16].

Аспирация желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких, усугубляет повреждение легочной ткани гипероксией, баро- и волюмовоздействием, а также течением инфекционного процесса (пневмонией) [17, 18].

Кислое желудочное содержимое, претеолитические 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 [19–21].

Установлено, что бронхолегочная патология, сочетающаяся с гастроэзофагеальным рефлюксом, характеризуется гиперплазией эпителиоцитов, продуцирующих эндотелин-1 (в высоких концентрациях обладающий сосудосуживающим действием), NO-синтазу – фермент, при участии которого вырабатывается ингибиторный нейротрансмиттер неадренергической – нехолинергической природы NO, вызывающий релаксацию нижнего пищеводного сфинктера, а также снижение уровня кальренина и мелатонина, повышающих тонус сфинктерного аппарата пищевода. Выброс биологически активных веществ на фоне повреждающего действия компонентов желудочного содержимого, дисбаланс в регуляторном звене эзофагастральной зоны в виде уменьшения экспрессии эпителиоцитов пищевода, продуцирующих кальренин, эпителиоцитов желудка, продуцирующих мелатонин, и повышения количества эпителиоцитов пищевода, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, приводят к дальнейшему прогрессированию структурных и, соответственно, функциональных изменений в бронхо-легочной системе [22].

Выделение пепсина в трахеобронхиальном аспирате является объективным маркером аспирации желудочного содержимого на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. Кроме того, пепсин является протеолитическим ферментом в активной форме и может оказывать непосредственное повреждающее действие на ткань легкого. Гематогенный механизм проникновения пепсина в бронхолегочную систему исключен в связи с отсутствием его циркуляции в плазме крови. Неактивные предшественники пепсина – пепсиногены I и II, учитывая возможность их циркуляции в кровяном русле, могут выделяться в биологических жидкостях, в т. ч. и в трахеобронхиальном аспирате, но диагностического значения не имеют, поскольку не обладают протеолитическим действием и не могут преобразоваться в пепсин без участия соляной кислоты, а последняя может оказаться в трахеобронхиальном дереве только в результате аспирации желудочного содержимого.

Учитывая то, что процедура сбора трахеобронхиального аспирата проводится регулярно у детей, находящихся на искусственной вентиляции, исследование получаемого материала на наличие пепсина не будет являться дополнительной нагрузкой для ребенка. Данная процедура менее инвазивна, нежели стандартная Ph-метрия, к тому же последняя имеет ограничение в применении у недоношенных детей, связанное с низкой массой тела и степенью недоношенности [23]. Таким образом, определение пепсина в трахеобронхиальном аспирате является объективным, менее инвазивным методом, подтверждающим наличие гастроэзофагеального рефлюкса, что создает предпосылки для разработки методов, направленных на предупреждение развития данной патологии, а следовательно, и хронического повреждения ткани легкого.

Предлагаемый нами способ диагностики гастроэзофагеального рефлюкса посредством выделения пепсина в трахеобронхиальном аспирате методом гель-фильтрации на сефадексах с определением активности пепсина по Ансону (унифицированный метод, основанный на способности пепсина расщеплять белковую молекулу гемоглобина с освобождением тирозина и триптофана, не осаждаемых трихлоруксусной кислотой) [24] является универсальным, а также не только менее инвазивным, но и наиболее достоверным. Кроме того, данный метод очень чувствителен, т. к. позволяет определить пепсин в низких концентрациях, присутствующих в трахеобронхиальном аспирате, а также отделить его от примесей слизистого характера.

Техническим результатом изобретения является повышение эффективности диагностики гастроэзофагеального рефлюкса у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких и, как следствие, своевременное применение методов, направленных на предупреждение развития гастроэзофагеального рефлюкса, что позволяет эффективно снизить риск развития хронической бронхолегочной патологии и инвалидизации в дальнейшем.

Цель исследования – разработка способа диагностики гастроэзофагеального рефлюкса у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Указанная цель достигается определением пепсина в трахеобронхиальном аспирате путем использования

биохимического метода гель-фильтрации на сефадексах с определением активности пепсина по Ансону. Трахеобронхиальный аспират собирают через интубационную трубку в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 часа после кормления. В эндотрахеальную трубку вводят теплый (33–35 °С) физиологический раствор из расчета 0,5 мл/кг веса ребенка. Затем аспирируют трахеобронхиальное содержимое с помощью гибкого аспирационного катетера соответствующего номера в пластиковый стерильный контейнер.

Пепсин выделяют методом гель-фильтрации на сефадексах. Для выделения пепсина используют сефадекс G-50 superfine производства фирмы Pharmacia, Швеция. Колонку объемом 20 мл заполняют сефадексом и уравнивают 0,9 %-ным раствором хлорида натрия. Калибровку хроматографической колонки проводят витамином В₁₂ (молекулярная масса 1260 Дальтон), инсулином (молекулярная масса 5700 Дальтон) и тиреотропным гормоном (молекулярная масса 28000 Дальтон). По результатам строят калибровочный график зависимости объема выхода вещества из колонки к общему объему колонки (Ve/Vo). Согласно полученным данным, рассчитывают молекулярную массу вышедшего с колонки вещества.

Аспират в количестве 1 мл вносят в колонку и проводят элюцию 0,9 %-ным раствором хлорида натрия. Собирают фракции по 1 мл. В полученных фракциях исследуют активность пепсина по Ансону. В настоящем исследовании изучали фракции с объемом выхода от 0,2 до 1,5 Ve/Vo. Активность пепсина обнаружена во фракциях с объемом выхода от 0,5 до 0,7 Ve/Vo, что соответствует молекулярной массе пепсина, варьирующей в пределах 34000–35000 Дальтон.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение пепсина в трахеобронхиальном аспирате проводили у 115 недоношенных детей, находившихся на искусственной вентиляции легких. Масса тела при рождении составила от 820 до 2850 г, гестационный возраст – 25–36 недель. Все дети находились на зондовом питании специализированными смесями для недоношенных детей. Кормление проводилось каждые 3 часа с предварительным контролем остаточного содержимого желудка и коррекцией объема кормления в случае необходимости. Санация верхних дыхательных путей со сбором трахеобронхиального аспирата осуществлялась спустя 2 часа после кормления в одно и то же время суток на 1, 3, 10, 14, 21 дни. Основным режимом проведения искусственной вентиляции легких была синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция, концентрация кислорода варьировала от 30 до 80 %, пиковое давление вдоха – от 15 до 25 см вод. ст. После прекращения искусственной вентиляции легких дыхательная поддержка осуществлялась посредством обеспечения постоянного положительного давления в дыхательных путях в течение 2–8 дней с последующим переходом на оксигенотерапию в кислородной палатке с концентрацией кислорода от 30 до 40 %. Длительность оксигенотерапии в кислородной палатке зависела от интенсивности поражения легочной ткани и составила от 7 до 25 дней.

В 1 и 3 дни проведения искусственной вентиляции легких, что приходилось на 3–10 сутки жизни, пепсин в трахеобронхиальном аспирате был обнаружен у 100

детей. К 10 дню пепсин был выделен у 109 детей; 14 и 21 дни характеризовались сходными показателями, составившими, соответственно, 104 и 106 детей. Небольшое снижение частоты выделения пепсина на 14 и 21 дни, очевидно, было связано с повышением зрелости нейро-рефлекторной деятельности и функциональной активности желудочно-кишечного тракта, что привело к улучшению моторики пищевода, желудка и кишечника.

После выявления пепсина в трахеобронхиальном аспирате следовало принятие мер по предупреждению гастроэзофагеального рефлюкса: введение антирефлюксной смеси в состав вскармливания, приподнятое положение головного конца кровати, контроль остаточного содержимого желудка с постепенным расширением объема разового кормления на 1–2 мл в 1–2 дня.

У 105 (из 115), в трахеобронхиальном аспирате которых был выявлен пепсин, на рентгенограмме имела место неомогенность ткани легкого с гиперинфляцией, чередующейся с областями интерстициального отека. В последующем, к 21 дню, у 25 детей на рентгенограмме начинали регистрироваться фиброзно-буллезные изменения, что клинически проявлялось втяжением уступчивых мест грудной клетки с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, в ряде случаев с сохранением потребности в дотации кислорода.

Данным способом было обследовано и пролечено 115 детей. К 21 дню стационарного лечения у 62 детей на рентгенограмме начинали регистрироваться фиброзно-буллезные изменения, что клинически проявлялось втяжением уступчивых мест грудной клетки с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, в ряде случаев с сохранением потребности в дотации кислорода. Как показало катамнестическое наблюдение в течение года после выписки в данной группе, у 20 детей сформировалась хроническая пульмонологическая патология с периодическими обострениями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом, что меньше на 20 % в сравнении со средними значениями общероссийских показателей.

Стандартным способом, не включающим определение пепсина в трахеобронхиальном аспирате с последующим применением антирефлюксных мер, согласно результатам исследования, было обследовано 110 детей, сопоставимых по сроку гестации, массе тела при рождении, степени выраженности гипоксического и инфекционного процесса, а также параметрам искусственной вентиляции легких и инфузионной нагрузке с 115 детьми, обследованными нами предложенным способом. Отмечено, что у детей, обследованных стандартным способом, без раннего введения антирефлюксных мер по показаниям, признаки пневмофиброза возникали уже к 15 дню. Требовались более жесткие режимы вентиляции, более высокая концентрация кислорода в кислородно-воздушной смеси, а также более длительная оксигенотерапия в кислородной палатке после завершения искусственной вентиляции легких. Доза ингаляционных глюкокортикоидов была выше в связи с нарастанием тяжести течения бронхолегочной дисплазии. Как показало катамнестическое наблюдение, в течение года после выписки в данной группе у 49 детей сформировалась хроническая пульмонологическая патология с периодическими обострениями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом,

что выше соответствующего показателя у детей, обследованных нами предложенным способом с последующим введением антирефлюксных мер.

Следует отметить, что рутинное применение антирефлюксных смесей у всех детей, находящихся на искусственной вентиляции легких без достоверного подтверждения наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса, путем выделения пепсина в трахеобронхиальном аспирате, необоснованно. Это связано с тем, что ряд антирефлюксных смесей, содержащих камедь для сгущения пищевого комка, затрудняет всасывание ряда нутриентов, таких как белки, жиры, электролиты. Кроме того, недоношенные дети, а также доношенные дети с риском формирования бронхолегочной дисплазии нуждаются в высококалорийном питании, содержащем повышенный уровень белка, а переход на антирефлюксную смесь (частичный или полный) неотъемлемо сопровождается снижением как калорийности, так и уровня содержания белка в составе питания. Таким образом, применение антирефлюксной смеси должно быть четко аргументировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенный нами способ ранней диагностики гастроэзофагеального рефлюкса с последующим применением мер, препятствующих его развитию, обеспечил повышение эффективности лечебного процесса в целом, сократил длительность пребывания в стационаре в 1,5 раза, уменьшил число случаев развития хронической бронхолегочной патологии у детей данной группы на 20 % в сравнении со средними значениями общероссийских показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красовская Т.В., Кучеров Ю.И., Голоденко Н.В. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей раннего возраста // Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: материалы 7 конгресса педиатров России. М., 2002. С. 148.
2. Свицкий А.В. ГЭР у новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991. 20 с.
3. Хорошева Е.В., Сорвачева Т.Н., Конь И.Я. Синдром срыгивания у детей грудного возраста: норма или патология // Вопросы питания. 2001. Т. 70. № 5. С. 22–23.
4. Eizaguirre I., Emparanza J., Tovar J.A. et al. Duodenogastric reflux: values in normal children and in children with gastroesophageal reflux // Cir. Pediatr. 1993. V. 6. № 3. P. 114–116.
5. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: пособие для врачей. М., 2000. 70 с.
6. Eid N.S., Shepherd R.W., Thomson M.A. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants // Pediatr. Pulmonol. 1994. V. 18. № 1. P. 3944.
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. Яцык Г.В., Беляева И.А. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных // Современные проблемы профилактической педиатрии: материалы 8 конгресса педиатров России. М., 2003. С. 440.
9. Лежнина И.В., Гайворонская И.Л., Кайсин П.Д. Нарушения моторной функции пищеварительного тракта у детей с отягощенным перинатальным анамнезом и их коррекция // Современные проблемы профилактической педиатрии: материалы 8 конгресса педиатров России. М., 2003. С. 198.
10. Беляева И.А. Дисфункции пищеварительного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральную ишемию: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
11. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных. М.: Медицина, 2005. 368 с.
12. Ратнер А.Ю. Родовые повреждения нервной системы. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1985. 326 с.

13. Яцык Г.В. Особенности пищеварительной системы у недоношенных детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1980. 32 с.
14. Fuloria M., Hiatt D., Dillard R.G., O'Shea T.M. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age // *J. Perinatol.* 2000. V. 20 (4). P. 235-239.
15. Akinola E., Rosenkrantz T.S., Pappagallo M., McKay K., Hussain N. Gastroesophageal reflux in infants <32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease // *Am J. Perinatol.* 2004. V. 21 (2). P. 57-62.
16. Ewer A.K., Durbin G.M., Morgan M.E., Booth I.W. Gastric emptying and gastroesophageal reflux in preterm infants // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 1996. V. 75 (2). P. 117-121.
17. Щеголева Т.Г. Патоморфологические изменения бронхолегочной системы у доношенных и недоношенных новорожденных при применении искусственной вентиляции легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2003. 24 с.
18. Бельмер С.В. Общность пищеварительной и дыхательной систем в норме и при патологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1999. Т. 9. Приложение № 8. Материалы 5 Российской Гастроэнтерологической Недели. 30 октября – 5 ноября 1999 г. С. 112.
19. Воротицкова Н.А., Воротицкова Н.А., Спирина А.А. Особенности сочетанного течения рефлюксной патологии и бронхообструктивного синдрома у детей // Тезисы докладов 5 съезда научного общества гастроэнтерологов России и 32 сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. М.: Анахар-сис, 2005. С. 664-665.
20. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями: клиника, диагностика, тактика ведения: метод. рекомендации / утв. ВУНМИЦ МЗ РФ; сост. И.В. Козлова, Е.А. Славкина, С.В. Логинов. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. 46 с.
21. Jiang S.P., Huang L.W. Role of gastro esophageal reflux disease in asthmatic patients // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2005. V. 9 (3). P. 151-160.
22. Козлова И.В., Кветной И.М., Славкина Е.А., Пахомова А.Л. Гастроэзофагеальный рефлюкс и морфометрические особенности клеток пищевода, продуцирующих мелатонин и кальретицин, при бронхиальной астме // *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 2003. № 16–17. С. 219-220.
23. Grant L., Cochran D. Can pH monitoring reliably detect gastroesophageal reflux in preterm infants? // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2001. V. 85. P. 155-157.
24. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. С. 89-90.

Поступила в редакцию 30 июля 2013 г.

Bryksina E.Y., Bryksin V.S. DIAGNOSTICS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX WITH CHILDREN UNDER ARTIFICIAL RESPIRATION AT NEONATAL PERIOD

The authors worked out a method for identifying pepsin's potency in trachea-bronchial aspirate with children under artificial respiration. Under examination there were 115 premature newborns subjected to respiratory therapy at neonatal period, supported by anti-reflux measures in case of positive reaction on pepsin. The analysis testified that release of pepsin is characteristic for lung tissues with lingering pneumonic process. Introducing anti-reflux measures into complex therapy allows achieving more significant structural and functional rehabilitation of broncho-pulmonary system.

Key words: gastroesophageal reflux; micro-aspiration, pepsin; trachea-bronchial aspirate; pulmonary fibrosis.