



УДК: 616.223-007.17+616.33-07-092

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ НА ФОНЕ МИКРОАСПИРАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

Е.Ю. БРЫКСИНА^{1,2}
А.В. ПОЧИВАЛОВ¹

*Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н. Бурденко*

*МБУЗ «Центральная районная
больница» Неклиновского района
Ростовской области*

e-mail: VolkovaZhenya@list.ru

В исследование было включено 373 ребенка, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). 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: трахеобронхиальный аспират, пепсин, микроаспирация, бронхолегочная дисплазия.

Введение. БЛД занимает особое место в структуре неонатальной заболеваемости в виду высокой клинической значимости [1, 2]. Учитывая структурно-функциональную взаимосвязь бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта, обусловленную общностью эмбрионального происхождения, а также высокую частоту дисфункций желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде на фоне незрелости антирефлюксных механизмов и наличие широкого спектра факторов, способствующих микроаспирации желудочного содержимого, целесообразно изучить степень влияния данной патологии на характер течения БЛД.

Цель исследования. Изучение частоты развития и особенностей течения бронхолегочной дисплазии у детей с верифицированной микроаспирацией желудочного содержимого.

Теоритический анализ. Одним из основных морфологических изменений в бронхолегочной системе при БЛД является очаговое фиброзное перерождение легочной ткани с развитием деформации бронхиального дерева и гиперинфляцией соседних участков [3, 4]. Повреждающее действие компонентов дуоденального и желудочного происхождения, вследствие микроаспирации, инактивирует сурфактант, стимулирует местную воспалительную реакцию и пролонгирует инфекционно-воспалительный процесс, способствуя тем самым фиброзу ремоделированию ткани легкого на фоне слабых репаративных способностей гестационно незрелого, подверженного действию патологических факторов организма [5].

Бронхообструктивный синдром, являющийся одним из компонентов клинической картины БЛД, также может быть связан с микроаспирацией желудочного содержимого. Выделяют два основных патогенетических механизма развития бронхообструкции вследствие микроаспирации: 1) за счет стимуляции кислотно-пептическим содержимым желудка вагусных рецепторов, расположенных в дистальной части пищевода; 2) путем непосредственного воздействия желудочного или дуоденального содержимого на слизистую оболочку бронхиального дерева, при этом местный раздражающий эффект вызывает бронхоконстрикцию, а аспирированные частицы могут обтурировать воздухопроводящие пути, либо вызвать местную экссудативно-воспалительную реакцию с отеком слизистой и развитием бронхообструкции [6, 7].

К механизмам, препятствующим развитию аспирационного синдрома относится не только адекватная перистальтическая активность пищевода и сократительная функция нижнего пищеводного, пилорического сфинктеров, но и координация акта глотания с закрытием голосовой щели, которая может быть нарушена в связи с недоношенностью, тяжелой гипоксией, токсическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), натальной травмой шейного отдела позвоночника (ШОП) [8, 9]. Кашлевой рефлекс, стимулируемый аспирацией, также играет защитную роль, но при действии вышеназванных патологических факторов, имеет место его угнетение, максимально выраженное у глубоко недоношенных детей с крайне незрелой рефлекторной деятельностью [10].

Проведение ИВЛ способствует микроаспирации желудочного и дуоденального (при сочетании дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов) содержимого за счет интубации и седации [11].



Бронхолегочной патологией, сочетающейся с микроаспирацией в неонатальном периоде, являются аспирационные пневмонии, бронхоспастические состояния, возможно нарушение ритма дыхания и развитие апноэ. Микроаспирация сопровождается повреждением слизистой оболочки дыхательных путей на всем протяжении, а также эпителия альвеол. В патологический процесс вовлекается эндотелий микроциркуляторного русла легких, с повышением проницаемости сосудов и развитием интерстициального отека, скоплением жидкости в полости альвеол, что приводит к нарушению функции газообмена [5, 6, 7, 12].

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

Материалы и методы. В исследование было включено 373 ребенка, в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде.

Критерии включения в исследование: новорожденные дети, находящиеся на искусственной вентиляции легких.

Критерии исключения из исследования: наличие врожденных пороков развития, положительный неонатальный скрининг на муковисцидоз, гемодинамически значимый открытый артериальный проток (проведение оперативной коррекции), некротический энтероколит II, III стадий.

В зависимости от срока гестации пациенты были подразделены на группы: 1 группа включала 44 ребенка из них 22 доношенных ребенка (подгруппа 1А) и 21 ребенок, рожденный в 35-37 недель гестации (подгруппа 1В), 2 группа была представлена 185 детьми: 77 доношенных детей (подгруппа 2А) и 108 детей, рожденных в 34-32 и 31-29 недель гестации (подгруппа 2В), в 3 группу вошли 47 детей с гестационным менее 29 недель.

Группу сравнения, сопоставимую по возрасту на начало исследования, полу, ГВ, продолжительности ИВЛ после рождения, сопутствующим заболеваниям с основными группами исследования, составили 97 детей, не имевшие микроаспирации желудочного содержимого: 1 группа – 25 доношенных детей; 2 группа – 22 ребенка со сроком гестации 37-35 недель; 3 группа – 31 ребенок со сроком гестации 34-32 и 31-29 недель; 4 группа – 19 детей, со сроком гестации менее 29 недель.

Диагностика микроаспирации желудочного содержимого проводилась посредством применения разработанного способа выделения пепсина в ТБА (патент № 2480753) [13]. 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.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки осуществлялось с помощью аппарата РУМ-20 (Россия) по стандартной методике. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки проводилась динамически с кратностью, соответствующей тяжести бронхолегочной патологии.

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 [14].

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

Результаты и их обсуждение. Согласно динамическому определению активности пепсина в ТБА, максимальные значения экстинкции в 1 группе были отмечены на 10-14 дни исследования: $0,539 \pm 0,024$, с последующим снижением. У пациентов со сроком гестации 34-29 недель и менее 29 недель уровень активности пепсина нарастал в динамике и у длительно вентилирующихся детей на 21 день исследования составил $1,133 \pm 0,012$ и $1,647 \pm 0,022$ соответственно. Наибольшие значения экстинкции $1,647 \pm 0,022$ имели место у детей в 3 группе, срок гестации которых был ниже 29 недель.

Проведенное исследование выявило, что у детей с микроаспирацией частота развития БЛД при всех степенях гестационной зрелости статистически значимо превышала соответствующие показатели в группе сравнения ($p=0,004$) и нарастала по мере снижения срока гестации ($p=0,00026$). Так количество детей, страдающих БЛД в 1, 2 и 3 группах составило 27,3%, 31,3%, 95,7% соответственно.



Тогда как в группе сравнения в 1, 2, 3 и 4 группах данные показатели составили 4,0%, 27,3%, 32,3% и 63,2% соответственно.

Тяжесть течения БЛД нарастала пропорционально снижению срока гестации и нарастанию выраженности микроаспирации желудочного содержимого. Так, максимальное количество случаев тяжелого течения БЛД у детей с микроаспирацией было отмечено в 3 группе. Пациенты группы сравнения при всех сроках гестации отличались отсутствием случаев тяжелого течения и статистически значимым ($p < 0,0005$) преобладанием легкого течения БЛД. Следует отметить, 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. 1).

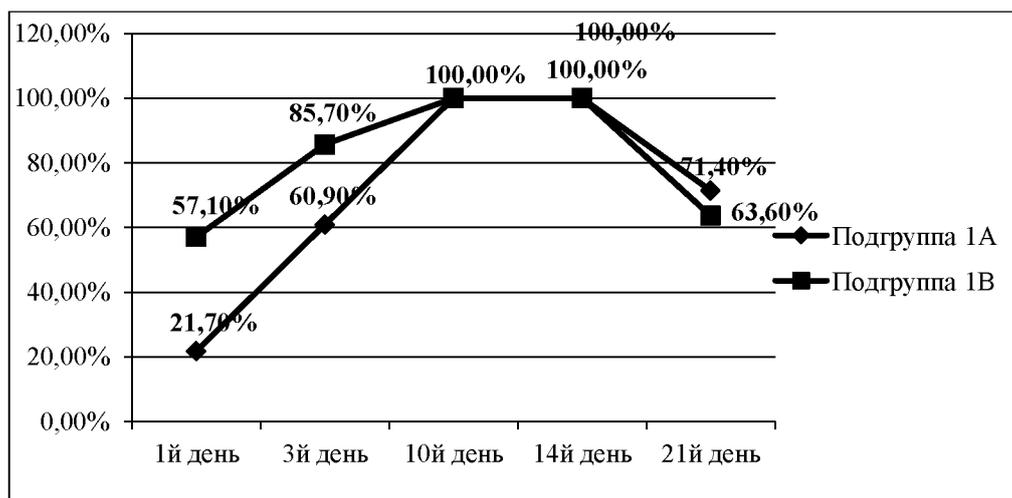


Рис. 1. Сравнительная характеристика количества случаев и тяжести течения БЛД на фоне микроаспирации и без нее

Согласно результатам анализа структуры БЛД, в исследованной совокупности детей имело место преобладание классической формы БЛД недоношенных, но распределение количества детей с данной формой БЛД, а также с БЛД доношенных и «новой» БЛД статистически значимо отличались у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее. Так структура БЛД в основных группах исследования была следующей: БЛД доношенных – 8,7%, классическая форма БЛД недоношенных – 77,4%, «новая» БЛД – 13,9%. В группе сравнения данные показатели составили: 3,4%, 65,5% и 31,0% соответственно (рис. 2).

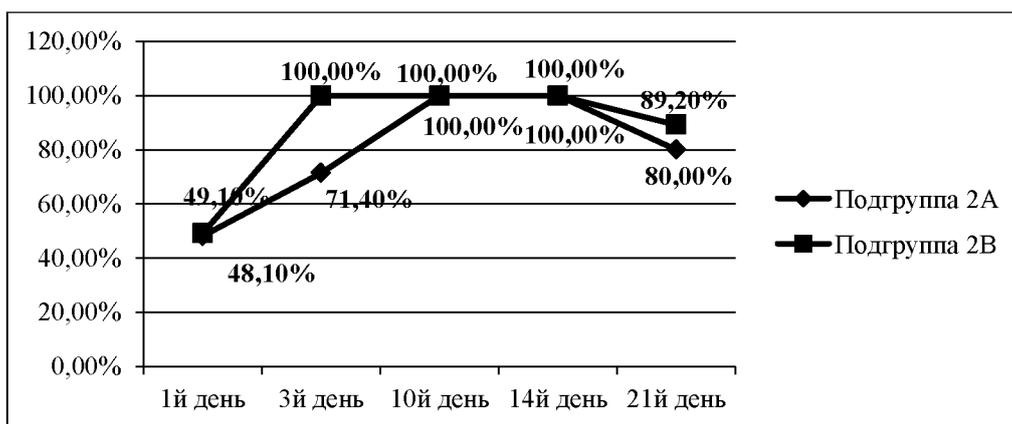


Рис. 2. Структура БЛД. Различия между показателями основных групп и группы сравнения достоверны ($p < 0,005$).

Легочная гипертензия у пациентов с микроаспирацией имела более яркую и стойкую в динамике рентгенографическую картину, что, в частности, было связано с выраженным соединительнотканым ремоделированием интерстиция, а также структурных компонентов сосудистой стенки с гипертрофией её гладкомышечной оболочки.

Как показало катamnестическое наблюдение на протяжении 3 лет, у 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. В группе сравнения распределение исходов БЛД было обратным и у основного количества пациентов (55,2%) к концу 3 года жизни было отмечено клиническое выздоровление; бронхиальная астма, 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 (рис. 3).

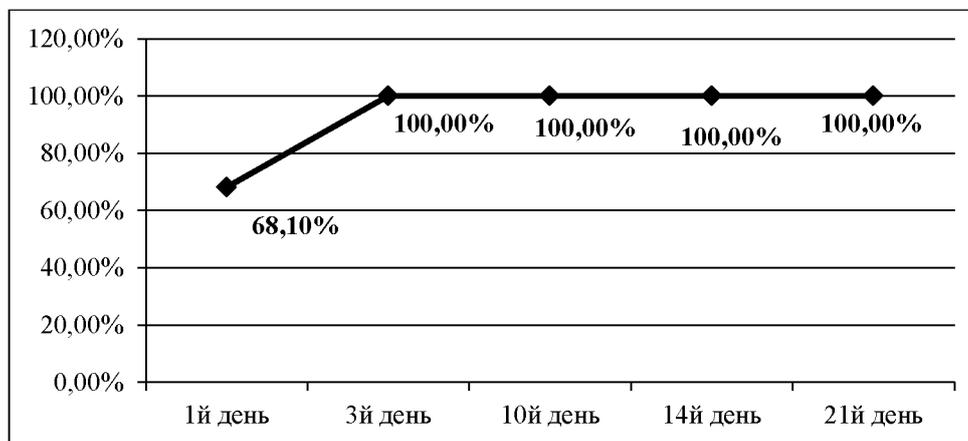


Рис. 3. Исходы БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли микроаспирации желудочного содержимого в этиопатогенезе БЛД вследствие кислотно-пептического воздействия на структуры трахеобронхиального дерева и интерстиций с развитием воспалительной реакции и последующей фиброзной трансформацией паренхимы легких. На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Пациенты, рожденные преждевременно, отличались более ранним нарастанием и менее выраженным регрессом количества случаев микроаспирации желудочного содержимого в сравнении с доношенными детьми.
2. Активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.
3. Максимальные значения экстинкции в 1 и 2 группах исследования были отмечены в период с 10 по 14 дни исследования, тогда как в 3 группе наибольшая активность пепсина была зафиксирована на 21 день, что свидетельствовало о прогрессирующем характере микроаспирации желудочного содержимого у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.
4. У детей с микроаспирацией желудочного содержимого БЛД развивалась в достоверно большем количестве случаев и характеризовалась более тяжелым течением и преобладанием классической формы БЛД недоношенных.
5. К концу 3 года жизни у 55,2% детей страдавших БЛД без микроаспирации желудочного содержимого имело место клиническое выздоровление, тогда как у пациентов с микроаспирацией данный исход имел место только у 0,9% пациентов с БЛД.

Литература

1. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2010.
2. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010.
3. Bancalary E., Claire N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in patogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in neonatology*. 2003; 8: 63 – 71.
4. Di Lorenzo C, Hyman PE. Gastrointestinal motility in neonatal and pediatric practice. *Gastroenterol. Clin. North. Amer.* 1996; 25: 203–224.
5. Akinola E., Rosenkrantz T.S., Pappagallo M., et al. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease. *Am J. Perinatol.* 2004; 21 (2): 57-62.



6. 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; 151 (6): 569-572.
7. Krishnan U., Mitchell D.J., Messina I., et al. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35(3): 303-308.
8. Патнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.
9. Яцък Г. В., Беяева И. А. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных. Современные проблемы профилактической педиатрии: Матер. VIII конгресса педиатров России. – М., 2003: 440.
10. 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; 20 (4): 235-239.
11. Дементьева Г.М. Осложнения при проведении ИВЛ у новорожденных детей. Клиника. Лечение: пособие для врачей / Г.М. Дементьева, Е.С. Кешипян. – М.: Медицина, 1996. – 59 с.
12. 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.
13. Почивалов А.В., Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Василенко Д.Ю. Способ рогнозирования тяжести течения бронхолегочной патологии на фоне гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких. Патент на изобретение № 2480753 по заявке № 2012112393/15 от 02.04.2012, приоритет от 02.04.2012, МПК G 01 № 33/483. – 11 с.
14. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество, 2009. – С. 18.

DYNAMICS OF PEPSIN POTENCY IN TRACHEOBRONCHIAL ASPIRATE WITH CHILDREN EXPOSED TO ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION IN NEONATAL PERIOD

E.Y. BRYKINA

A.V. POCHIVALOV

*Voronezh State Medical
Academy of N.N. Burdenko*

*e-mail:
Volkova_Zhenya@list.ru*

373 premature newborns were exposed to artificial pulmonary ventilation (APV) in neonatal period. Tracheobronchial aspirate (TBA) was tested for marker of micro-aspiration of gastric contents – pepsin with further analysis of number of cases and course specifics of the developed bronchopulmonary dysplasia (BPD). We identify that with children with micro-aspiration frequency of BPD development for all degrees of gestational maturity was higher and increased in proportion to expansion of pepsin in tracheobronchial aspirate and reduction of gestation period.

Keywords: tracheobronchial aspirate, pepsin, micro-aspiration, bronchopulmonary dysplasia.