

Е.Ю. Брыксина<sup>1</sup>, В.С. Брыксин<sup>2</sup>, А.В. Почивалов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ростовский государственный медицинский университет,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко,  
Воронеж, Российская Федерация

## Частота развития, патоморфоз и исходы бронхолегочной дисплазии, ассоциированной с микроаспирацией желудочного содержимого

На сегодняшний день по-прежнему остается малоизученной степень влияния функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся микроаспирацией желудочного содержимого (МАЖС), на частоту развития, особенности течения и исходы бронхолегочной дисплазии (БЛД), что делает актуальным настоящее исследование. **Цель исследования:** определение характера влияния МАЖС на развитие и течение БЛД. **Методы:** обследовано 373 новорожденных ребенка, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в неонатальном периоде. В трахеобронхиальном аспирате (ТБА) определялся маркер МАЖС – пепсин, активность которого измерялась по величине экстинкции, с последующим анализом количества случаев и характера течения развившейся БЛД у пациентов на фоне МАЖС и без нее. В процессе катamnестического наблюдения на протяжении трех лет устанавливались исходы БЛД и особенности коморбидной патологии. **Результаты:** выявлено, что у детей с МАЖС частота развития БЛД была выше и нарастала пропорционально увеличению активности пепсина в ТБА и снижению срока гестации. Нарастание значений экстинкции в ТБА сопровождалось увеличением продолжительности ИВЛ и последующей кислородотерапии, а также тяжести течения БЛД. К концу 3 года жизни у 55,2% детей, страдавших БЛД без МАЖС, наступило клиническое выздоровление, тогда как у пациентов с БЛД на фоне МАЖС данный исход имел место только у 0,9%. **Заключение:** МАЖС имеет высокий уровень клинической значимости в этиологии, патогенезе и патоморфозе БЛД, а предложенный метод ранней верификации МАЖС и алгоритм комплексной терапии позволяют снизить ее выраженность и улучшить прогноз неонатальной адаптации.

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

(Для цитирования: Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Почивалов А.В. Частота развития, патоморфоз и исходы бронхолегочной дисплазии, ассоциированной с микроаспирацией желудочного содержимого. *Вестник РАМН*. 2016;71(2):128–140. doi: 10.15690/vramn613)

E.Y. Bryksina<sup>1</sup>, V.S. Bryksin<sup>2</sup>, A.V. Pochivalov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Rostov state medical university of Ministry of Health of the Russian Federation,  
Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Voronezh state medical university of N.N. Burdenko, of Ministry of Health of the Russian Federation,  
Voronezh, Russian Federation

## Incidence, pathomorphism and outcomes of the bronchopulmonary dysplasia associated with microaspiration of gastric contents

Today the influence of the digestive tract functional violations followed by microaspiration of gastric contents (MAGC) on the incidence, features and outcomes of bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains little studied. Focusing on this aspect makes the research actual. **Objective:** determination of the nature of influence of MAGC on the progress and course of BPD. **Methods:** 373 newborns exposed to artificial pulmonary ventilation (APV) in the neonatal period were examined. In a tracheobronchial aspirate (TBA) the marker of MAGC – pepsin – was determined. Its activity was measured by extinction value with subsequent analysis of the incidence and nature of the course of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in patients against MAGC and without it. During the three years follow-up period outcomes of BPD and features of combined pathology were established. **Results:** it was revealed that in children suffered from MAGC the incidence of BPD was higher and grew in proportion to the increase of pepsin activity in TBA and the reduction of gestational age. The extinction increase in TBA values was followed by the increase in duration of APV and the subsequent oxygen therapy, and also the severity of BPD clinical course. By the end of 3 years clinical recovery was detected in 55,2% of children suffering from BPD without MAGC whereas in patients with BPD against MAGC this outcome occurred only in 0,9% of cases. **Conclusion:** MAGC is clinically significant for the etiology, pathogenesis and pathomorphism of BPD. The proposed method of early detection of MAGC and algorithm of complex therapy can reduce its severity and improve the forecast accuracy of neonatal adaptation.

**Key words:** microaspiration, tracheobronchial aspirate, extinction, pepsin, bronchopulmonary dysplasia.

(For citation: Bryksina EY, Bryksin VS, Pochivalov AV. Development Frequency, Pathomorphism and Outcomes of the Bronchopulmonary Dysplasia Associated with Microaspiration of Gastric Contents. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):128–140. doi: 10.15690/vramn613)

## Обоснование

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) занимает особое место в структуре заболеваемости детей раннего возраста. Хронический характер течения БЛД приводит к трансформации данной нозологической формы в повторные эпизоды обструктивного бронхита (J.20), хронический бронхит (J.41), бронхиальную астму (J.45), а соответственно, к снижению качества жизни и инвалидизации в дальнейшем. Согласно данным ряда исследователей, у 16–20% детей, страдающих БЛД, сохраняются патологические изменения со стороны легких в первые 1–4 года жизни, а у 4% детей течение БЛД приводит к инвалидности [1–4].

В настоящее время заслуженно мало внимания уделяется изучению взаимосвязи микроаспирации желудочного содержимого (МАЗС) на фоне функциональных нарушений гастроинтестинальной системы и БЛД. В современной литературе гастроэзофагеальная регургитация рассматривается как физиологическое явление у большинства новорожденных детей [5], 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 гастроэзофагеальной регургитацией с МАЗС и физиологической младенческой регургитацией, применимых у детей различного гестационного возраста. Это, в частности, обусловлено диагностическими трудностями, связанными с невозможностью практического применения стандартных методов верификации гастроэзофагеальной регургитации у детей, рожденных с массой тела менее 1500 г, а также наличием несоответствия данным эндоскопического исследования пищевода показателям 24-часовой рН-метрии [6, 7]. Как следствие, имеет место назначение терапии, несоответствующей истинной тяжести состояния, что приводит к хронической гастроэзофагеальной регургитации с МАЗС, протеолитическим повреждением с последующим легочным фиброзом, снижению качества жизни, а в ряде случаев к инвалидности.

Выделение пепсина в трахеобронхиальном аспирате (ТБА) является объективным маркером МАЗС на фоне патологической гастроэзофагеальной регургитации. Пепсин является протеолитическим ферментом в активной форме и может оказывать непосредственное повреждающее действие на легкие при МАЗС. Гематогенный механизм проникновения пепсина в бронхолегочную систему исключен в связи с отсутствием его циркуляции в плазме крови. Неактивные предшественники пепсина — пепсиногены I и II, учитывая возможность их циркуляции в кровяном русле, могут выделяться в биологических жидкостях, в том числе в ТБА, 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 [8, 9].

Микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких, связанная с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта центрального, периферического гипоксического и инфекционного генеза [10], усугубляет повреждение легких гипероксией, баро- и волюмовоздействием, а также течением инфекционного процесса [11–13]. Кислое желудочное содержимое, протеолитические ферменты вызывают воспа-

лительную 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 [9, 12, 14].

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 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 МАЗС;
- отсутствуют универсальные методы ранней верификации гастроэзофагеальной регургитации с МАЗС, применимые у новорожденных вне зависимости от гестационного возраста, массы тела и клинического статуса;
- нет четких алгоритмов ранней коррекции МАЗС 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 МАЗС.

**Цель работы:** определение характера влияния микроаспирации желудочного содержимого на развитие и течение бронхолегочной дисплазии.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено квазирандомизированное контролируемое исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: новорожденные дети, находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Критерии исключения из исследования: наличие врожденных пороков развития, положительный неонатальный скрининг на муковисцидоз, гемодинамически значимый открытый артериальный проток (проведение оперативной коррекции), некротический энтероколит IВ, III стадий.

### Условия исследования

Исследование проведено на базе Воронежской областной детской клинической больницы № 1 (ВОДКБ № 1), Центральной научно-исследовательской лаборатории Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с января 2009 по декабрь 2014 г.

**Исходы исследования**

Основной исход исследования — определение степени влияния МАЖС на частоту развития и особенности течения БЛД. Дополнительный исход исследования — применение антирефлюксных мероприятий, ограничение суточной дозы применяемого метилксантина позволяют снизить выраженность МАЖС и частоту развития БЛД.

**Анализ в подгруппах**

В зависимости от степени выраженности МАЖС дети в неонатальном периоде были разделены на 4 группы.

Первую группу составили 44 ребенка (11,8%) с экстинкцией в ТБА от 0,3 до 0,8, что свидетельствовало о легкой степени МАЖС. В данную группу вошел 21 ребенок, рожденный преждевременно (подгруппа 1А) в 35–37 нед, 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 МАЖС. Дети второй группы подразделялись на 108 недоношенных (подгруппа 2А) со сроками гестации при рождении 29–31 нед (52 ребенка), 32–34 нед (56 детей) и 77 доношенных детей (подгруппа 2В).

Третья группа включала 47 младенцев (12,6%), родившихся преждевременно со сроком гестации менее 29 нед, имеющих выраженную гастроэзофагеальную регургитацию с высокой степенью активности пепсина в ТБА и экстинкцией от 1,2 до 1,7.

Группу сравнения составили дети с минимальными значениями экстинкции в ТБА — менее 0,3, являющиеся диагностически и прогностически незначимыми — 97 детей (26,0%). Из них 19 (подгруппа А) были рождены преждевременно в сроке гестации менее 29 нед, 31 (подгруппа В) с гестационным возрастом 29–34 нед, 22 (подгруппа С) с гестационным возрастом 35–37 нед и 25 (подгруппа D) были доношенными.

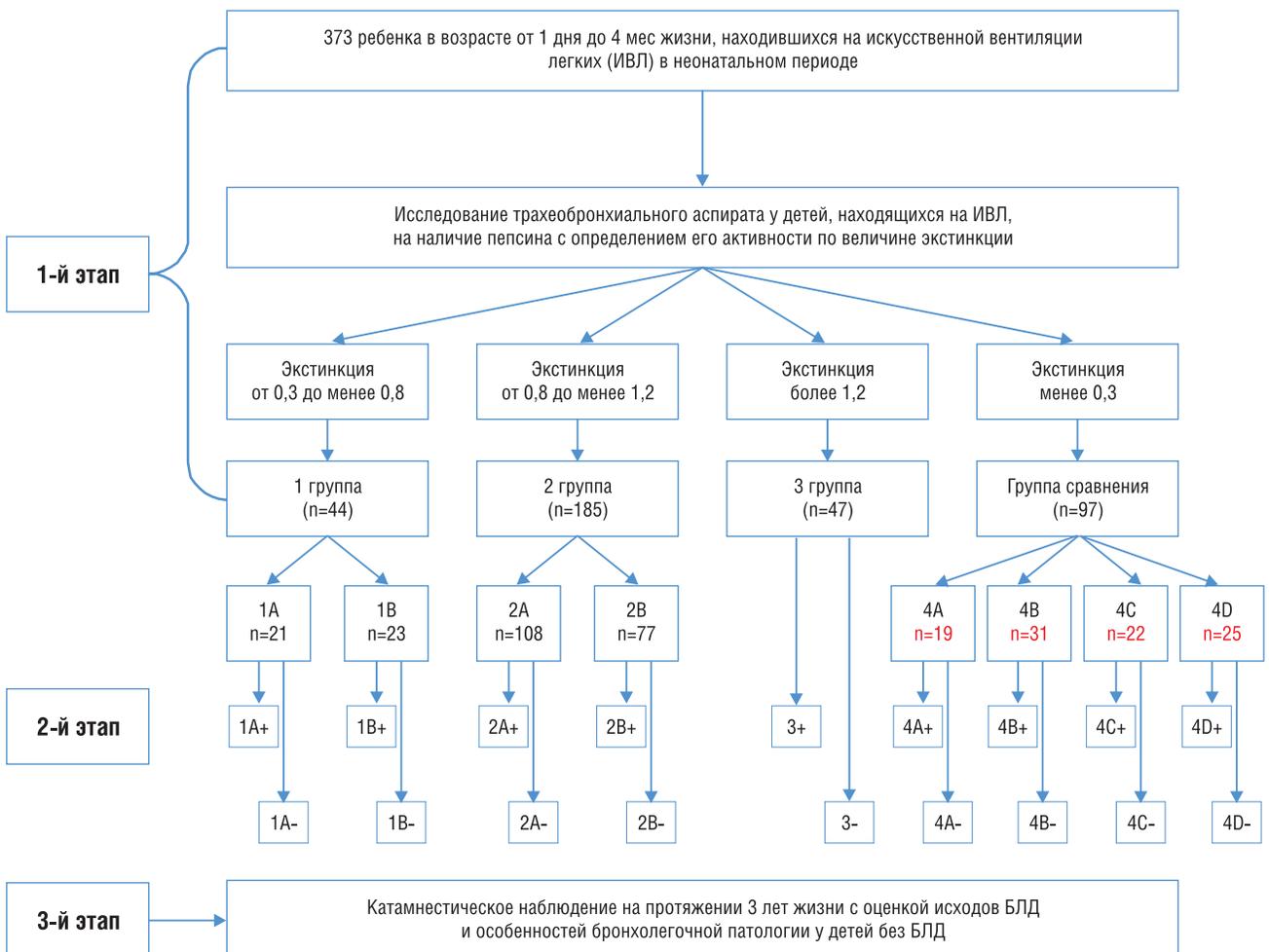
Дизайн проведенного исследования представлен на рис. 1.

**Методы регистрации исходов**

Верификация МАЖС проводилась посредством применения разработанного способа выделения пепсина в ТБА (патент № 2480753). Выделение пепсина осуществлялось методом гель-фильтрации на сефадексах, а активность фермента 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.

ТБА собирали через интубационную трубку в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 ч после кормления. В эндотрахеальную трубку вводили теплый (33–35°C) физиологический раствор из расчета

130



**Рис. 1.** Дизайн клинического исследования особенностей течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей с микроаспирацией желудочного содержимого.

*Примечание.* 1А, 2А, 4А, 4В, 4С — недоношенные дети; 1В, 2В, 4D — доношенные дети; 1А+, 1В+, 2А+, 2В+, 3+, 4А+, 4В+, 4С+, 4D+ — дети с БЛД; 1А-, 1В-, 2А-, 2В-, 3-, 4А-, 4В-, 4С-, 4D- — дети без БЛД.

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-й дни от момента госпитализации, в зависимости от продолжительности ИВЛ. Средний возраст детей, соответствовавший вышеуказанным дням сбора ТБА, приведен в табл. 1.

Для выделения пепсина использовали сефадекс G-50 suprefine 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, Да), инсулином (молекулярная масса 5700 Да) и тиреотропным гормоном (молекулярная масса 28 000 Да). По результатам строили калибровочный график зависимости объема выхода вещества из колонки к общему объему колонки ( $V_e/V_o$ ). Согласно полученным данным рассчитывали молекулярную массу вышедшего из 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 настоящем исследовании изучали фракции с объемом выхода от 0,2 до 1,5  $V_e/V_o$ . Активность пепсина была обнаружена во фракциях с объемом выхода от 0,5 до 0,7  $V_e/V_o$ , что соответствовало молекулярной массе фермента, варьирующей в пределах 34 000–35 000 Да. Полученные экстинкции варьировали в пределах 0,196–2,361. Нашими исследованиями установлено, что диагностически значимой, свидетельствующей о наличии МАЖС 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.

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 [5]. 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 2 ч после кормления. Ультразвуковые критерии гастроэзофагеальной регургитации

**Таблица 1.** Средний возраст детей 1-й группы, соответствующий дням сбора трахеобронхиального аспирата (ТБА)

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

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 отмечалась замедленная эвакуация содержимого из желудка. Ультразвуковым критерием дуоденогастральной регургитации являлся ретроградный ток содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок в виде струи с гиперэхогенными включениями.

### Критерии постановки диагнозов

Диагноз БЛД устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Клинические критерии включали ИВЛ 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 респираторным дистресс-синдромом новорожденных (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 нед, получавшим сурфактантную заместительную терапию и находившимся на ИВЛ с шадящими параметрами вентиляции. На рентгенограмме грудной клетки присутствовало гомогенное затемнение грудной клетки без гиперинфляции, фиброза или с минимальной степенью их выраженности. В основе данной формы БЛД лежит не фиброз с воспалением, а задержка/приостановление развития капиллярной сети легких и альвеол, что ведет к редукции капиллярного кровотока в легких и уменьшению количества альвеол [1].

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 [15].

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. 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 соответствии с новой отечественной рабочей Классификацией

бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [15], а также Международными рекомендациями по бронхиальной астме у детей PRACTALL (Practical Allergology) Pediatric Asthma Group [16].

Критерии диагнозов перинатальных поражений центральной нервной системы в неонатальном периоде и их исходов к концу скорректированного первого 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 бронхиальной астмы с верификацией бронхообструктивного синдрома и бронхиальной гиперреактивности проводилась бронхофонография с применением прибора бронхофонографического, диагностического, автоматизированного «ПАТТЕРН-01» (Москва), который совместно с персональной электронно-вычислительной машиной обеспечивает регистрацию звуковых колебаний в частотном диапазоне 200–12 600 Гц временного развития дыхательного цикла при различных нозологических формах. Регистрировались показатели акустической работы дыхания в низко-, средне- и высокочастотном диапазоне. 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 средне- и высокочастотном диапазоне [17].

**Этическая экспертиза**

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. 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.

**Статистический анализ**

Статистический анализ проводился при помощи 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 линейной корреляции Пирсона ( $r$ ). Для выявления различия между средними двух независимых нормально распределенных выборок использовался  $t$ -критерий Стьюдента. 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.

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.

**Результаты**

**Участники исследования**

В исследование было включено 373 ребенка: 238 мальчиков и 135 девочек в возрасте от 1 дня до 4 мес жизни, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде. В нозологическую структуру раннего неонатального периода у включенных в исследование детей входили РДСН (Р.22), врожденная пневмония (Р.23), меконияльная аспирация (Р.24), бактериальный сепсис новорожденного (Р.36), внутриутробная инфекция неуточненной этиологии (Р.39), маловесность для гестационного возраста (Р.05), недоношенность (Р.07). В исследуемой совокупности детей МАЖС была выявлена в 74,0% случаев. Определялась частота развития БЛД у исследуемой категории пациентов в зависимости от выраженности МАЖС с последующим катамнестическим наблюдением пациентов, сформировавших БЛД в течение 3 лет.

Первый этап выхаживания проходил в отделении детской реанимации и интенсивной терапии ВОДКБ № 1. На втором этапе дети находились в отделении патологии недоношенных № 4 и отделении патологии новорожденных № 3 ВОДКБ № 1. Катамнестическое наблюдение на третьем этапе осуществлялось консультативно на базе отделения консультативной поликлиники ВОДКБ № 1. При обострениях БЛД, требовавших стационарного лечения, дети госпитализировались в отделение патологии раннего детского возраста ВОДКБ № 1.

**Основные результаты исследования**

Активность пепсина в ТБА нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 нед (экстинкция 1,2–1,7).

В подгруппах 1А, 1В и 2В отмечено волнообразное изменение активности пепсина в ТБА с нарастанием значений экстинкции, а следовательно, и выраженности микроаспирации к 12–17-му дню жизни с последующим снижением к 22–24-му дню жизни. В подгруппе 2А и 3 группе МАЖС имела прогрессирующий характер с максимальными значениями экстинкции к 22–24-му дню жизни (табл. 2).

**Таблица 2.** Динамика значений экстинкции у пациентов с микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде

Подгруппы	Дни жизни				
	2–4	4–6	11–13	15–17	22–24
1А (n=21)	0,394±0,027	0,419±0,015	0,539±0,024	0,516±0,014	0,431±0,015
1В (n=23)	0,325±0,018	0,361±0,012	0,483±0,031	0,451±0,011	0,427±0,009
2А (n=108)	0,931±0,044	0,985±0,014	1,036±0,028	1,117±0,015	1,133±0,012
2В (n=77)	0,852±0,027	0,893±0,016	0,932±0,012	0,995±0,028	0,942±0,007
3-я группа (n=47)	1,263±0,027	1,275±0,031	1,517±0,046	1,592±0,018	1,647±0,022

**Особенности функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и взаимосвязь с церебральной ишемией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, перивентрикулярной лейкомаляцией**

Наше исследование показало, что у всех обследованных детей с характерными выраженными нарушениями процессов постнатальной адаптации, 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-м и 2-м этапах выхаживания представлено в табл. 3.

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 церебральной ишемии, внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции и дисфункций желудочно-кишечного тракта по мере снижения гестационного возраста, что обусловлено увеличением тяжести гипоксического, ишемического, геморрагического поражения центральной нервной системы с более выраженной дисрегуляцией функциональной активности гастроинтестинального тракта (табл. 4–6).

**Частота, тяжесть и структура БЛД**

Из 276 детей с МАЖС (основных 1, 2 и 3-й групп) 115 (41,7%) страдали БЛД, тогда как из 97 детей группы сравнения только 29 пациентов (29,9%) имели данную патологию.

**Таблица 3.** Функциональные нарушения гастроинтестинальной системы у исследуемых групп детей

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)	77 (100,0)	108 (100,0)	47 (100,0)	51 (49,5)
Дуоденогастральная регургитация	4 (19,0)	2 (8,7)	8 (10,4)	42 (38,9)	32 (68,1)	20 (19,4)
Снижение перистальтической активности кишечника	7 (33,3)	5 (21,7)	24 (31,2)	74 (68,5)	43 (91,5)	47 (45,6)
Повышение перистальтической активности кишечника	5 (23,8)	8 (34,8)	18 (23,4)	20 (18,5)	4 (8,5)	22 (21,3)
Запор	18 (85,7)	9 (39,1)	32 (41,6)	93 (86,1)	41 (87,2)	63 (61,1)

**Таблица 4.** Корреляция функциональных нарушений гастроинтестинального тракта и церебральной ишемии в исследуемой совокупности детей

Функциональные нарушения	1 группа (n=44)		2 группа (n=185)		3 группа (n=44), p<0,002	Группа сравнения (n=97), p<0,004
	1А (n=21), p<0,0028	1В (n=23), p<0,003	2 А (n=108), p<0,002	2В (n=77), p<0,005		
Гастроэзофагеальная регургитация	r=0,61	r=0,63	r=0,69	r=0,67	r=0,70	r=0,54
Дуоденогастральная регургитация	r=0,58	r=0,57	r=0,64	r=0,61	r=0,68	r=0,51
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,59	r=0,61	r=0,68	r=0,64	r=0,69	r=0,62
Запор	r=0,60	r=0,50	r=0,63	r=0,55	r=0,70	r=0,59

**Таблица 5.** Корреляция функциональных нарушений гастроинтестинального тракта и внутрижелудочковых кровоизлияний в исследуемой совокупности детей

Функциональные нарушения	1 группа (n=44)	2 группа (n=185)	3 группа (n=44), p<0,002	Группа сравнения (n=97), p<0,004
	1А (n=21), p<0,0028	2 А (n=108), p<0,002		
Гастроэзофагеальная регургитация	r=0,49	r=0,51	r=0,59	r=0,52
Дуоденогастральная регургитация	r=0,48	r=0,50	r=0,52	r=0,45
Снижение перистальтической активности кишечника	r=0,25	r=0,31	r=0,39	r=0,32
Запор	r=0,23	r=0,24	r=0,36	r=0,25

**Таблица 6.** Корреляция функциональных нарушений гастроинтестинального тракта и перивентрикулярной лейкомаляции в исследуемой совокупности детей

Функциональные нарушения	2 группа (n=185)	3 группа (n=44), $p<0,002$	Группа сравнения (n=97), $p<0,004$
	2 А (n=108), $p<0,002$		
Гастроэзофагеальная регургитация	$r=0,33$	$r=0,59$	$r=0,42$
Дуоденогастральная регургитация	$r=0,29$	$r=0,52$	$r=0,39$
Снижение перистальтической активности кишечника	$r=0,32$	$r=0,39$	$r=0,39$
Запор	$r=0,31$	$r=0,36$	$r=0,33$



**Рис. 2.** Сравнительная характеристика количества случаев и тяжести течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) на фоне микроаспирации желудочного содержимого и без нее.

У детей любого гестационного возраста с МАЖС частота развития БЛД статистически значимо превышала соответствующие показатели в группе сравнения ( $p=0,004$ ) и нарастала по мере снижения срока гестации ( $p=0,00026$ ). При нарастании выраженности МАЖС 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. 2).

Нарастание значений экстинкции (активности пепсина) в ТБА сопровождалось увеличением продолжительности ИВЛ ( $p=0,0028$ ) и последующей кислородотерапии ( $p=0,00047$ ), а также тяжести течения БЛД (табл. 7).

Сравнительный анализ структуры БЛД выявил нарастание доли классической БЛД недоношенных и БЛД доношенных у детей с МАЖС. 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 глубоконедоношенные дети с МАЖС развивали

новую форму БЛД в достоверно ( $p<0,05$ ) меньшем количестве случаев в сравнении с пациентами аналогичного гестационного возраста без МАЖС (рис. 3).

### Особенности рентгенологической семиотики, течения и исходов БЛД

Как показал сравнительный анализ обзорных рентгенограмм органов грудной клетки, БЛД у детей с МАЖС характеризовалась более выраженными интерстициальными изменениями — фиброзом, кариомегалией и тимо-мегалией (табл. 8).

Легочный фиброз, изменения артерий малого круга кровообращения, включающие гипертрофию гладкомышечной оболочки артериальной стенки, распространение миоцитов в дистальные отделы сосудов, пролиферацию интимы, сопровождающиеся уменьшением емкости сосудистого русла легких, приводили к развитию легочной гипертензии, косвенные признаки которой имели место у большинства детей с БЛД доношенных и классической БЛД недоношенных на фоне МАЖС.

Течение БЛД имело регрессирующий характер во всех группах с более выраженным угасанием патологического

**Таблица 7.** Зависимость длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и последующей кислородотерапии от уровня экстинкции в исследуемой совокупности детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) на фоне микроаспирации желудочного содержимого (оценка в контексте тяжести течения развившейся БЛД)

Показатель	Легкое течение БЛД (n=32)	Среднетяжелое течение БЛД (n=69)	Тяжелое течение БЛД (n=14)
	Экстинкция (M±n) 0,712±0,385	Экстинкция (M±n) 1,014±0,403	Экстинкция (M±n) 1,492±0,237
Продолжительность ИВЛ, дни (M±n)	19,62±7,35	29,41±9,17	40,26±11,53
Продолжительность последующей кислородотерапии, дни (M±n)	39,26±12,41	65,38±11,64	94,26±12,57

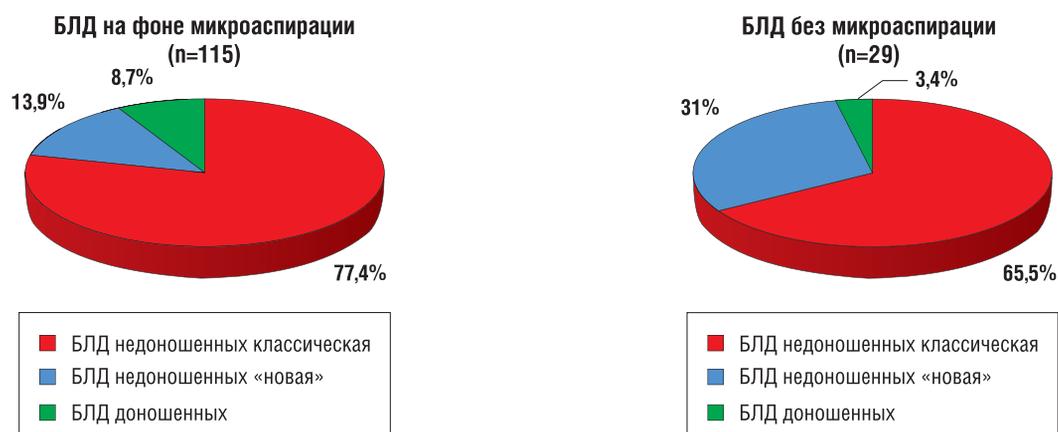


Рис. 3. Структура бронхолегочной дисплазии (БЛД)

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

Таблица 8. Сравнительная рентгенологическая семиотика бронхолегочной дисплазии (БЛД) у детей с/без микроаспирации желудочного содержимого (МАЖС)

Изменения на рентгенограмме	БЛД на фоне МАЖС (n=115)			БЛД без МАЖС (n=29)		
	Классическая БЛД недоношенных (n=80)	Новая БЛД недоношенных (n=16)	БЛД доношенных (n=10)	БЛД доношенных (n=1)	Классическая БЛД недоношенных (n=19)	Новая БЛД недоношенных (n=9)
	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)
Интерстициальные изменения	69 (86,3)	0	10 (100)	1 (100)	12 (63,2)	0
Гиперинфляция	64 (80,0)	16 (100)	10 (100)	1 (100)	5 (26,3)	5 (55,6)
Участки повышенной прозрачности	78 (97,5)	16 (100)	10 (100)	1 (100)	5 (26,3)	8 (88,9)
Буллы	9 (11,3)	0	1 (10,0)	0	0	0
Фокусы пневмофиброза:						
локальные	47 (58,8)	0	8 (80,0)	0	5 (26,3)	0
диффузные	12 (15,0)	0	2 (20,0)	0	0	0
Транспульмональные тяжи	32 (40)	0	5 (50,0)	0	0	0
Ателектазы	33 (41,3)	1 (6,3)	5 (50,0)	0	2 (10,5)	0
Обеднение сосудистого рисунка на периферии легочных полей	60 (75,0)	2 (12,5)	10 (100)	0	3 (15,8)	0
Расширение корней легких	64 (80,0)	0	10 (100)	1 (100)	2 (10,5)	0
Кардиомегалия	26 (32,5)	0	3 (30,0)	0	2 (10,5)	0
Тимомегалия	35 (43,8)	6 (37,5)	4 (40,0)	0	4 (21,1)	1 (11,1)
Плевральный выпот	5 (6,3)	0	2 (20,0)	0	0	0

135

Таблица 9. Возрастные особенности характера течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) в исследуемой совокупности детей

Характер течения БЛД	БЛД на фоне МАЖС (n=115)			БЛД без МАЖС (n=29)		
	0–1 год	1–2 года	2–3 года	0–1 год	1–2 года	2–3 года
Количество обострений, М±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, М±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

Примечание. МАЖС — микроаспирация желудочного содержимого.

Таблица 10. Возрастная динамика тяжести течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) в исследуемой совокупности детей

Характер течения БЛД	БЛД на фоне МАЖС (n=115)			БЛД без МАЖС (n=29)		
	0–1 год	1–2 года	2–3 года	0–1 год	1–2 года	2–3 года
Легкое, %	11,6	25,0	35,9	21,7	27,8	29,9
Среднетяжелое, %	25,0	13,4	5,4	8,3	2,1	-
Тяжелое, %	5,1	3,3	0,4	-	-	-

Примечание. МАЖС — микроаспирация желудочного содержимого.

**Таблица 11.** Распределение тяжести течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) в зависимости от наличия или отсутствия цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса (ВПГ) у детей с микроаспирацией желудочного содержимого

Степень тяжести БЛД	ЦМВ (абс.)	ВПГ (абс.)	
		0	1
Легкая	0*	10	12
Среднетяжелая		19	14
Тяжелая		1	3
Легкая	1*	14	17
Среднетяжелая		29	15
Тяжелая		1	9

Примечание. \* — отсутствие признака (0), наличие признака (1).

процесса и статистически значимым преобладанием количества случаев клинического выздоровления в группе сравнения (табл. 9, 10).

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 (табл. 11).

Катамнестическое наблюдение на протяжении первых 3 лет жизни установило, что в группе детей с МАЖС такие исходы БЛД, как бронхиальная астма, повторные эпизоды обструктивного бронхита, хронический бронхит, локальный пневмофиброз, имели место в 27,8; 31,3; 13,9; 48,7% случаев, соответственно; клиническое выздоровление отмечено у 0,9% пациентов. В группе сравнения распределение исходов БЛД было обратным, и у основного количества пациентов (55,2%) к концу 3-го года жизни было отмечено клиническое выздоровление; бронхиальная астма, повторные эпизоды обструктивного бронхита, локальный пневмофиброз встречались в достоверно ( $p < 0,005$ ) меньшем проценте случаев — 17,2; 24,1; 10,3%, соответственно; ни один из пациентов не имел хронического бронхита.

Особенности исходов БЛД в зависимости от характера выделяемой микрофлоры заключаются в нарастании частоты выявления *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, ЦМВ, ВПГ у детей, развивших бронхиальную астму (БА), причем сочетание ЦМВ и ВПГ у детей с бронхиальной астмой встречалось достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще в сравнении с детьми с повторными эпизодами обструктивного бронхита.

Изучение коморбидной патологии в первые месяцы жизни у пациентов с МАЖС 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-го года жизни у детей с БЛД на фоне МАЖС 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 МАЖС, 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 МАЖС 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 заболевания III степени, ретинопатия II степени имела место у 17,2% детей, страдающих БЛД.

Отдельно был проведен сравнительный анализ характера исходов у детей, имевших МАЖС и без нее, но не страдающих БЛД. Количество случаев обструктивных бронхитов, бронхиальной астмы к трем годам жизни достоверно ( $p < 0,005$ ) преобладало у детей с МАЖС: так, частота бронхиальной астмы у данной категории пациентов в 2,5 раза превышала соответствующий показатель в группе детей без МАЖС, а частота повторных эпизодов обструктивного бронхита — в 1,6 раза; пневмонии у детей, имевших МАЖС в неонатальном периоде, протекали с явлениями бронхообструкции. Следует отметить, что у детей без БЛД случаев хронического бронхита к 3 годам жизни не зафиксировано (табл. 12).

**Дополнительные результаты исследования**

**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 в сут за 1–2 дня у недоношенных детей и на 15–20 мл/кг в 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 в сут за 3–4 дня у недоношенных детей и на 15–20 мл/кг в сут у доношенных детей только при уменьшении выраженности микроаспирации, о чем свидетельствовало 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

**Таблица 12.** Сравнительный анализ исходов у детей без бронхолегочной дисплазии (БЛД)

Исход	Дети с МАЖС (n=161)	Дети без МАЖС (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. \* — отсутствие признака (0), наличие признака (1). МАЖС — микроаспирация желудочного содержимого.

Таблица 13. Средние значения экстинкции в зависимости от срока гестации и вида энтерального питания в первый месяц жизни

Смесь	Срок гестации, нед			
	≥38	37–35	34–29	<29
	Экстинкция (M±n)			
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

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 МАЖС в неонатальном периоде. Длительность применения антирефлюксной смеси в стационаре составила от 1,5 до 4 мес, на амбулаторном этапе — до 6 мес. Из общего количества детей, получавших антирефлюксную смесь, 39 пациентов к 1,5 мес жизни перешли на нее полностью, 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 всех степенях гестации имели дети, получающие стандартную адаптированную смесь.

Различия в значениях экстинкции у пациентов, находящихся полностью на антирефлюксной смеси, и у пациентов, получающих антирефлюксную смесь в составе энтерального питания стандартной адаптированной смесью, были наиболее выраженными у доношенных детей, по мере снижения срока гестации 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. 13).

Согласно результатам исследования, оценка тяжести течения БЛД у детей, получавших в составе энтерального питания антирефлюксную смесь, продемонстрировала более благоприятное ее течение с выраженным регрессом клинических проявлений и меньшим числом обострений, требовавших госпитализации, что согласуется с более низкими значениями экстинкции в ТБА (рис. 4).

Так, из пациентов, в состав энтерального питания которых была включена антирефлюксная смесь, БА легкого течения имела место у 16,5%, тяжелого — у 2,6%. У детей, питавшихся стандартной адаптированной смесью, БА легкого течения присутствовала в 11,3% случаев, тяжелого — в 9,6% ( $p<0,05$  при сравнении с показателями пациентов, получавших антирефлюксную смесь). Достоверного различия в количестве случаев среднетяжелой БА между указанными категориями пациентов выявлено не было.

Таким образом, обнаружена сильная статистически зависимость между активностью пепсина в ТБА и частотой развития, а также тяжестью течения БЛД, что клинически демонстрирует высокий уровень значимости МАЖС в этиопатогенезе и патоморфозе БЛД и требует комплексного подхода к диагностике и лечению с коррекцией коморбидных состояний.

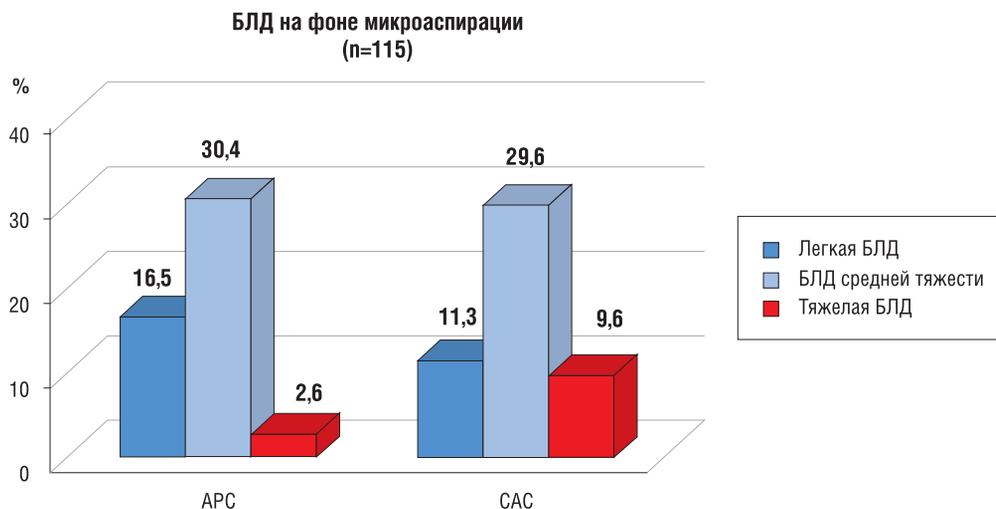


Рис. 4. Количество случаев и тяжесть течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) в зависимости от вида энтерального питания в неонатальном периоде.

Примечание. АРС – антирефлюксная смесь, САС – стандартная адаптированная смесь.



Рис. 5. Сравнительный анализ количества случаев микроаспирации желудочного содержимого у детей, получавших Эуфиллин и кофеин.

### Влияние метилксантинов на выраженность МАЖС

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 [18].

Из 373 включенных в исследование детей Эуфиллин (соединение теофиллина с этилендиамином) в неонатальном периоде получали 176, кофеин (Кофеин-бензоат натрия) — 197. Суточная доза Эуфиллина составляла от 1,5 до 5 мг/кг в сут, внутривенно, доза насыщения кофеина — 20 мг/кг в сут, поддерживающая доза — 5 мг/кг в сут, внутривенно, каждые 24 ч согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

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

Как показал анализ частоты случаев МАЖС в зависимости от применяемого метилксантина, диагностически значимая экстинкция определялась достоверно ( $p < 0,0002$ ) чаще у пациентов, получавших Эуфиллин (рис. 5).

Помимо количества случаев МАЖС, в процессе анализа полученных результатов проведена оценка максимальных значений экстинкции у детей с МАЖС, получающих Эуфиллин и кофеин. Выявлена более выраженная

Таблица 14. Максимальные значения экстинкции в зависимости от применяемого системного метилксантина

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

МАЖС у пациентов, получавших Эуфиллин при всех сроках гестации (табл. 14).

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 препарата ( $p=0,05$ ,  $p=0,037$ ,  $p=0,002$  — в 1, 2 и 3-й группах, соответственно). При этом для доношенных детей и детей, рожденных в сроке гестации 37–35 нед, доза Эуфиллина, сопровождающаяся нарастанием активности пепсина, составила 3,5 мг/кг в сут и выше, тогда как пациенты, рожденные в более ранние сроки гестации, имели значимое нарастание экстинкции уже при дозе 2,5 мг/кг в сут.

### Обсуждение

Наше исследование установило, что выраженность МАЖС находится в обратно пропорциональной зависимости от гестационного возраста ( $p=0,00027$ ) и прямо пропорциональной зависимости от тяжести неврологической патологии ( $p=0,00035$ ). Так, активность пепсина в ТБА нарастает по мере снижения гестационного возраста с максимальными показателями у детей с гестационным возрастом менее 29 нед. У детей с гестационным возрастом 34 нед и менее МАЖС имеет прогрессирующий характер с максимальными значениями экстинкции на 22–24-й дни жизни. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [10], выявивших нарастание дисфункций верхних отделов желудочно-кишечного тракта на 3–4-й нед жизни у детей, рожденных преждевременно, в частности, в связи с созреванием нижнего пищеводного сфинктера на фоне нарушения его функциональной активности.

Выявлено, что у детей различного гестационного возраста с МАЖС 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 МАЖС БЛД доношенных, классическая и новая БЛД недоношенных встречаются в 8,7; 77,4; 13,9% случаев, тогда как у пациентов группы сравнения данные показатели составляют 3,4; 65,5; 31%, соответственно. При нарастании выраженности МАЖС и снижении гестационного возраста имеет место увеличение количества случаев среднетяжелого ( $p=0,003$ ) и тяжелого ( $p=0,007$ ) течения БЛД. У детей, рожденных в одинаковые сроки гестации, но с различными значениями экстинкции в ТБА, показателю большей активности пепсина ( $p=0,0035$ ) соответствовало более тяжелое течение БЛД.

Анализ рентгенологической семиотики показал, что БЛД на фоне МАЖС характеризуется более выраженными интерстициальными изменениями с ранним фиброзом легких, кадиомегалией и тимомегалией.

При оценке коморбидной патологии отмечено, что у пациентов с МАЖС, по сравнению с детьми без МАЖС, в первые месяцы жизни достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще имеют место внутрижелудочковые кровоизлияния (57,6%), перивентрикулярная лейкомаляция (6,5%), а к первому году жизни — задержка физического (66,1%), психомоторного развития (64,3%) и количество случаев детского церебрального паралича (15,7%), преобладает ретинопатия II степени (45,9%), и имеют место случаи ретинопатии III степени (15,6%).

В исходе БЛД у детей с МАЖС бронхиальная астма, повторные эпизоды обструктивного бронхита, хронический

бронхит, локальный пневмофиброз встречаются достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще по сравнению с детьми без МАЖС.

Терапия метилксантинами, в частности Эуфиллином, может являться фактором, способствующим развитию гастроэзофагеальной регургитации и увеличивающим ее выраженность.

Учитывая результаты исследования, следует отметить, что включение в состав диагностического алгоритма у новорожденных детей, получающих респираторную терапию, методики определения пепсина в ТБА делает возможным верификацию МАЖС на ранних этапах, а применение в составе комплексного лечения антирефлюксной позиционной и нутритивной коррекции позволяет уменьшить выраженность МАЖС, снизить риск развития и уменьшить тяжесть течения БЛД.

### Заключение

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 МАЖС в этиопатогенезе и патоморфозе БЛД. Сочетанная бронхолегочная, желудочно-кишечная и неврологическая патология взаимодействуют друг с другом по типу взаимного отягощения, что делает необходимым

комплексный подход в решении патогенетических, клинических, диагностических и лечебно-реабилитационных вопросов.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Частично результаты исследования были опубликованы ранее в виде тезисов: Брыксина Е.Ю. Частота развития и особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого. В кн: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ XXI ВЕКА: сборник статей Международной научно-практической конференции. 4 марта 2014 г./отв. ред. А.А. Сукиасян. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2014. – 54 с. Доступно по ссылке: <http://aeterna-ufa.ru/sbornik/AVMXXIV.pdf>

### Выражение признательности

Авторы выражают признательность сотрудникам ВОДКБ № 1, а также сотрудникам Центральной научно-исследовательской лаборатории Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко за помощь в проведении исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы, контроль // *Педиатрия*. – 2011. – Т. 90. – №1. – С. 128–133. [Ovsyannikov DYu. Bronkholegichnaya displaziya: estestvennoe razvitie, iskhody, kontrol'. *Pediatriya*. 2011;90(1):128–133. (In Russ).]
2. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В., и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // *Педиатрическая фармакология*. – 2014. – Т. 11. – №2. – С. 34–39. [Davydova IV, Namazova-Baranova LS, Yatsyk GV, et al. Preventive strategies in the stages of formation and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014;11(2):34–39. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i2.955.
3. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Перинатальная медицина: от теории к практике // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2013. – Т. 58. – № 5. – С. 4–7. [Baibarina EN, Degtyarev DN. Perinatal medicine: from theory to practice. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;58(5):4–7. (In Russ).]
4. Jain D, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):134–144. doi: 10.1002/bdra.23229.
5. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
6. De Rose DU, Cresi F, Romano V, et al. Can MII – pH values predict the duration of treatment for GERD in preterm infants? *Early Human Development*. 2014;90(9):501–505. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.07.003.
7. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, et al. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):210–215. doi: 10.1097/00005176-200502000-00024.
8. Krishnan U, Mitchell DJ, Messina I, et al. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):303–308. doi: 10.1097/00005176-200209000-00012.
9. Davidson BA, Knight PR, Wang Z. Surfactant alterations in acute inflammatory lung injury from aspiration of acid and gastric particulates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288(4):699–708. doi: 10.1152/ajplung.00229.2004.
10. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Тарзян Э.О. Дисфункции пищеварения у недоношенных детей // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – Т. 11. – №6. – С. 75–79. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Tarzyan EO. Digestive disorders in prematurely born children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2012;11(6):75–79. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i6.495.
11. Akinola E, Rosenkrantz TS, 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. doi: 10.1055/s-2004-820512.
12. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(2):150–154. doi: 10.1001/archpedi.154.2.150.
13. Sadowska-Krawczenko I, Korbal P, Czerwonka-Szaflarska M. Influence of selected neonatal diseases on the incidence of gastroesophageal reflux in preterm neonates. *Med Wieku Rozwoj*. 2005;9(3 Pt.1):317–324.
14. Krishnan R, Nemzek J, Napolitano LM, et al. Aspiration-Induced lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39(4):818–826. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a856b.
15. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: *Российское респираторное общество*; 2009. 18 с. [Klassifikatsiya klinicheskikh form bronkholegichnykh zabolevanii u detei. Moscow: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo; 2009. 18 p. (In Russ).]

16. Taramarcaz P, Gibson P. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Review*. 2003;4:CD003570. doi: 10.1002/14651858.CD003570.
17. Егорова В.Б. Диагностическое значение компьютерной бронхофонографии при заболеваниях органов дыхания у новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.; 2006. 22 с. [Egorova VB. *Diagnosticheskoe znachenie komp'yuternoj bronkhofonografii pri zabolevaniyakh organov dykhaniya u novorozhdennykh*. [dissertation] Moscow; 2006. 22 p. (In Russ).]
18. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2002;2:CD000273. doi: 10.1002/14651858.CD000273.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Брыксина Евгения Юрьевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицины № 4 Ростовского государственного медицинского университета  
**Адрес:** 344068, Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 90, **тел.:** +7 (86347)3-13-48, **e-mail:** ey.bryksina81@list.ru

**Брыксин Владислав Серафимович**, кафедра пропедевтики детских болезней и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко  
**Адрес:** 394030, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (4732) 65-65-62, **e-mail:** bryxin77@inbox.ru

**Почивалов Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко  
**Адрес:** 394030, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, **тел.:** +7 (4732) 65-65-62, **e-mail:** detbol-vgma@mail.ru