

На правах рукописи

БРЫКСИН

Владислав Серафимович

**МИКРОАСПИРАЦИЯ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО У
НОВОРОЖДЕННЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ РЕСПИРАТОРНУЮ ТЕРАПИЮ:
ДИАГНОСТИКА И ИСХОДЫ**

14.01.08 - педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2017

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

Научный руководитель:

Почивалов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Нароган Марина Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бойцова Евгения Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «15» июня 2017 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» и на сайте университета по адресу: <http://www.rudn.ru/>.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2017г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Пушко Л.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Совершенствование перинатальной медицины, методов интенсивной терапии и респираторной поддержки повысило выживаемость новорожденных, находящихся в критическом состоянии в раннем неонатальном периоде. Однако на фоне снижения показателей перинатальной смертности отмечается рост заболеваемости детей первого года жизни, в структуре которой отмечается разнообразие нозологических форм с преобладанием бронхолегочной, гастроинтестинальной, неврологической патологии [Байбарина Е.Н., 2013; Давыдова И.В., 2014; Овсянников Д.Ю., 2016]. Высокая частота хронического течения заболеваний, имеющих перинатальный генез, в ряде случаев, с инвалидизацией в последующем, делает актуальным детальное изучение факторов, способствующих развитию и ухудшающих прогноз течения отдельных патологических состояний периода новорожденности.

Патологическое течение антенатального периода, внутриутробное инфицирование, преждевременное рождение, интранатальная асфиксия приводят к нарушению периода ранней адаптации с необходимостью в интенсивной терапии и респираторной поддержке [Беляева И.А., 2012; Володин Н.Н., 2014]. Помимо жизнеобеспечивающей функции, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) может оказывать неблагоприятное действие на функциональную активность ряда систем органов. Воздействие ИВЛ на бронхолегочную систему связано с оксидантным стрессом, баротравмой, волюмотравмой [Krishnan R., 2011; Jain D., 2014]. Действие данных факторов пролонгируется на фоне воспалительных процессов в бронхолегочной системе и недоношенности, сопровождающихся потребностью в длительной респираторной терапии с высокими концентрациями кислорода [Давыдова И.В., 2014; Овсянников Д.Ю., 2016]. Искусственная вентиляция легких может оказывать неблагоприятное влияние на кровообращение во внутренних органах, в том числе в желудочно-кишечном тракте, ухудшая микроциркуляцию в слизистой оболочке за счет стимуляции вазоконстрикции, а также повышения внутригрудного давления, уменьшения венозного возврата и преднагрузки, что приводит к снижению сердечного выброса и системного артериального давления. Продолжающаяся циркуляторная гипоксия желудочно-кишечного тракта на фоне длительной респираторной терапии с постоянным положительным давлением конца выдоха (ПДКВ) приводит к дистрофическим изменениям слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также снижает активность перистальтики с замедлением эвакуации желудочного и кишечного содержимого со стимуляцией гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), что на фоне угнетения антиаспирационных механизмов,

способствует микроаспирации желудочного содержимого [Ершов А.Л., 2005]. В результате инициируется развитие химического пневмонита с воспалительными процессами неинфекционного генеза и непосредственное кислотное, протеолитическое повреждение слизистой оболочки дыхательных путей. Повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла легких с развитием интерстициального или альвеолярного отека легких некардиогенного происхождения. Данные изменения усугубляют течение инфекционной бронхолегочной патологии, создают потребность в более длительной ИВЛ с «жесткими» параметрами, нарушают процессы альвеоляризации, развития микроциркуляторного русла и сурфактантной системы, создавая предпосылки для формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) [Fuloria M., 2000; Akinola E., 2003; Rotta A.T., 2004].

Верификация микроаспирации желудочного содержимого в неонатальном периоде позволяет на ранних этапах прогнозировать характер течения бронхолегочной патологии и применить комплексный посиндромный подход в лечении данной категории пациентов.

Таким образом, представленные выше данные послужили основанием для определения цели и формулирования задач настоящей работы.

Цель исследования: установить влияние параметров респираторной терапии на частоту развития и выраженность микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных с анализом особенностей течения и исходов бронхолегочной патологии.

Задачи исследования:

1. Оценить значимость перинатальных патологических факторов в развитии тяжелой дыхательной недостаточности неонатального периода с необходимостью в проведении искусственной вентиляции легких с «жесткими» параметрами.

2. Установить влияние открытого артериального протока и вентилятор-ассоциированной пневмонии на параметры респираторной терапии.

3. Изучить зависимость частоты развития и выраженности микроаспирации желудочного содержимого от параметров проводимой респираторной терапии.

4. Оценить особенности течения бронхолегочной патологии у новорожденных в зависимости от параметров респираторной терапии и наличия микроаспирации желудочного содержимого.

5. Провести сравнительный анализ течения и исходов бронхолегочной патологии в первые два года жизни в зависимости от параметров респираторной терапии, наличия микроаспирации желудочного содержимого в неонатальном периоде и бронхолегочной дисплазии.

Научная новизна. Впервые проведен анализ особенностей течения перинатального периода с целью выделения факторов, способствующих развитию заболеваний с необходимостью в проведении интенсивной терапии, в том числе искусственной вентиляции легких с «жесткими» параметрами, а также развитию функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта с микроаспирацией желудочного содержимого.

Впервые выявлена степень влияния параметров респираторной терапии на выраженность микроаспирации желудочного содержимого. Установлено, что «жесткие» параметры ИВЛ способствуют развитию хронической бронхолегочной патологии не только посредством волюмотравмы, баротравмы, оксидантного стресса, но и в результате инициации микроаспирации желудочного содержимого.

Определен характер течения и исходов бронхолегочной патологии на фоне микроаспирации желудочного содержимого и без нее у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде с учетом параметров ИВЛ и наличия или отсутствия микроаспирации желудочного содержимого.

Практическая значимость работы. Результаты исследования обосновывают возможность внедрения нового метода верификации микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных детей, получающих респираторную терапию, что позволяет оптимизировать алгоритмы обследования детей данной категории и получить детальное представление о наличии и выраженности действия коморбидной патологии, представленной сочетанием открытого артериального протока и вентилятор-ассоциированной пневмонии. Точность и универсальность разработанного метода с возможностью применения при любой массе тела и гестационном возрасте позволяет установить факт микроаспирации желудочного содержимого.

Оценка параметров ИВЛ в аспекте взаимосвязи с наличием и активностью пепсина в трахеобронхиальном аспирате может позволить оптимизировать респираторную терапию у новорожденных с подбором параметров вентиляции легких в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, что может снизить потребность в медикаментозной синхронизации с аппаратом ИВЛ.

Положения, выносимые на защиту.

1. Частота и выраженность микроаспирации желудочного содержимого максимальна у новорожденных, находящихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами, в режиме постоянной принудительной вентиляции.

2. Нарастанию частоты микроаспирации желудочного содержимого и активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате способствуют масса тела

на момент рождения менее 2500 грамм, тяжелая неврологическая патология, коморбидные состояния, повышающие потребность в «жестких» режимах ИВЛ – пневмония, гемодинамически значимый открытый артериальный проток и их сочетание.

3. Новорожденные, находящиеся на ИВЛ с «жесткими» параметрами, характеризуются более высокой частотой вентилятор-ассоциированной пневмонии в неонатальном периоде, большим количеством случаев бронхолегочной дисплазии, что соответствует наиболее выраженной микроаспирации желудочного содержимого и менее благоприятному течению бронхолегочной патологии в первые два года жизни.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в диагностическую и лечебную тактику отделения детской реанимации и интенсивной терапии, отделения патологии новорожденных №3, отделения патологии недоношенных №4 БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (главный врач – М.Л. Жидков, анестезиолого-реанимационном отделении МУЗ Детская городская больница г. Таганрога (главный врач – В.Ф. Кувиков). Материалы диссертации включены в учебный процесс кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России) (зав. кафедрой д.м.н., профессор А.В. Почивалов).

Материалы проведенного исследования целесообразно включить в учебный процесс для студентов, ординаторов и аспирантов, обучающихся по специальностям «педиатрия» и «неонатология».

Апробация диссертации. Апробация диссертации прошла на кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 27 декабря, 2016 г., протокол №6.

Основные положения работы доложены или представлены: на областной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 75-летию БУЗ ВО ОДКБ №2 (Воронеж, 2012), на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины XXI века» (Уфа, 2014), на IV Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (Белгород, 2014), на IX Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2014), на VII Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья,

развития и питания» (Сочи, 2015), на X Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2015), на Международной научно-практической конференции «Инновационные процессы в научной среде» (Новосибирск, 2016), на III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ. Получен 1 патент на изобретение (№ 2480753).

Структура диссертации. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 154 источника, из которых 59 на русском и 95 на иностранном языках. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 12 рисунками.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с 2011г. по 2016г. на базе БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (гл. врач – М.Л. Жидков), Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины (НИИ ЭБМ) ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор И.Э. Есауленко). Катамнестическое наблюдение в течение двух лет осуществлялось на базе отделения консультативной поликлиники БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав. отделением – Е.В. Михалева).

Для достижения поставленных цели и задач проведено исследование 177 новорожденных, находящихся на ИВЛ с последующим катамнестическим наблюдением на протяжении 2 лет.

Критерии включения в исследование: новорожденные дети различного гестационного возраста, находящиеся на ИВЛ.

Критерии исключения из исследования: врожденные пороки развития бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, челюстно-лицевого аппарата, некротический энтероколит II, III стадий (по классификации Walsh и Kliegman), положительный неонатальный скрининг на муковисцидоз, летальный исход. Родители или официальные опекуны детей, включенных в исследование, дали документально оформленное добровольное согласие на проведение диагностических и лечебных вмешательств, а также на использование полученных данных в научных целях.

Исследование проводилось в четыре этапа (рис. 2.1).

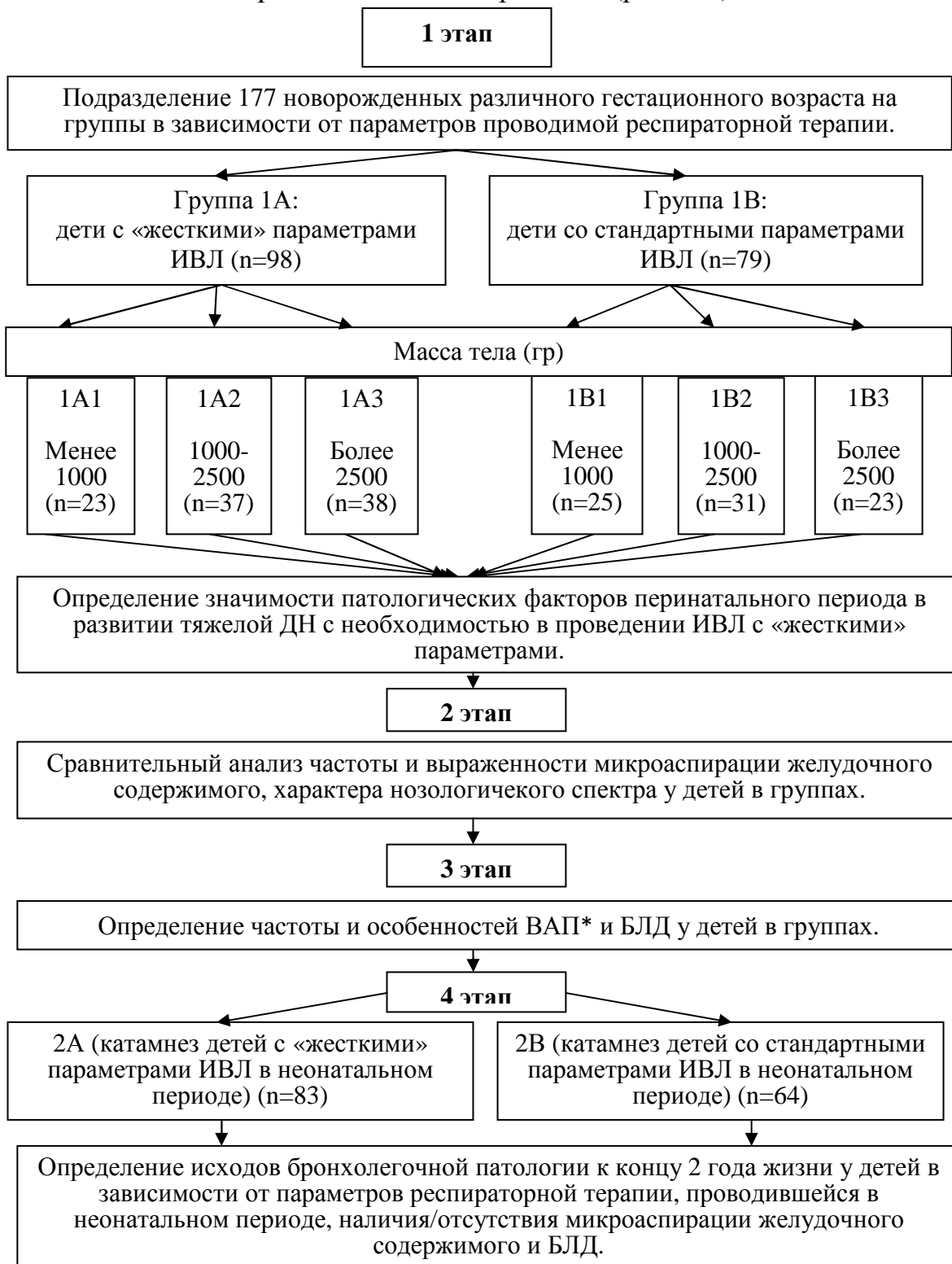


Рисунок 1. Дизайн исследования микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных, получающих респираторную терапию.

Примечание: * – ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония.

Первый и второй этапы исследования проводились на базе отделения реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав. отд. – Ю.В. Крюков). На первом этапе дети

подразделялись на две группы (группа 1А и группа 1В) в зависимости от параметров респираторной терапии. В группу 1А вошли дети, находившиеся на ИВЛ с «жесткими» параметрами, в группу 1В составили дети со стандартными параметрами ИВЛ. В выделенных группах оценивалась значимость патологических факторов перинатального периода в развитии тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) с необходимостью в проведении ИВЛ с «жесткими» параметрами. На втором этапе дети различного гестационного возраста, находившиеся на ИВЛ, обследовались на наличие пепсина в трахеобронхиальном аспирате (ТБА), что являлось лабораторным диагностическим критерием микроаспирации желудочного содержимого. В выделенных группах проводился сравнительный анализ особенностей проводимой респираторной терапии, частоты микроаспирации желудочного содержимого, характера течения бронхолегочной патологии и других коморбидных состояний. Третий этап исследования проходил на базе отделения патологии новорожденных №3 (зав. отд. – к.м.н. С.А. Гусарова), отделения патологии недоношенных №4 (зав.отд. – к.м.н. И.В. Боронина) БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», в ходе которого проводилась сравнительная оценка частоты развития БЛД в выделенных группах. Четвертый этап (катамнестический) проводился на базе отделения консультативной поликлиники (зав. отделением – Е.В. Михалева) БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». На данном этапе исследования определялись особенности течения и исходов бронхолегочной патологии у детей в первые два года жизни в зависимости от параметров респираторной терапии, проводившейся в неонатальном периоде, наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого и бронхолегочной дисплазии (БЛД). В качестве особенностей течения анализировались количество случаев клинического выздоровления, острого бронхоолита, повторных эпизодов обструктивного бронхита.

В зависимости от особенностей параметров ИВЛ 177 новорожденных, включенных в исследование, на первом этапе были подразделены на 2 группы:

Группу 1А составили 98 детей с «жесткими» параметрами ИВЛ в неонатальном периоде, подразделенные в зависимости от массы тела на момент рождения на три подгруппы: масса тела менее 1000 грамм – 23 ребенка (подгруппа 1А1), масса тела 1000-2500 грамм – 37 детей (подгруппа 1А2), масса тела более 2500 грамм – 38 детей (подгруппа 1А3).

В группу 1В вошли 79 детей со стандартными параметрами ИВЛ в неонатальном периоде, подразделявшихся в соответствии с массой тела на момент рождения на следующие подгруппы: менее 1000 грамм – 25 детей

(подгруппа 1В1), масса тела 1000-2500 грамм – 31 ребенок (подгруппа 1В2), масса тела более 2500 грамм – 23 ребенка (подгруппа 1В3).

Сведения о катамнестическом наблюдении в группе 1А были доступны у 83 из 98 пациентов, в группе 1В – у 64 из 79 пациентов в группе сравнения. В соответствии с этим, дети, вошедшие в катамнестический (четвертый) этап исследования, были подразделены на 2 группы: группа 2А – 83 пациента с «жесткими» параметрами ИВЛ в неонатальном периоде и 2В – 64 пациента со стандартными параметрами ИВЛ в неонатальном периоде. Все дети с БЛД вошли в группы катамнестического наблюдения.

Критерии «жестких» режимов ИВЛ [Мостовой А.В., 2002] представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Критерии «жестких» режимов ИВЛ в зависимости от массы тела

Параметр ИВЛ*	МАР (см.вод.ст.)	FiO ₂	PIP(см.вод.ст.)
Масса тела (гр)			
Менее 1000	>8-10	>0,4	>20
1000-2500	> 10-12	>0,6 – 0,8	>20-25
Более 2500	>12-15	>0,6 – 0,8	>25

Примечание: МАР – среднее давление в дыхательных путях; FiO₂ – концентрация кислорода в кислородо-воздушной смеси; PIP – давление на вдохе.

В целях лабораторной диагностики микроаспирации желудочного содержимого и косвенного подтверждения проксимального патологического ГЭР применялся разработанный метод определения пепсина в ТБА (Патент РФ № 2480753).

Диагностика микроаспирации желудочного содержимого. Исследование ТБА на наличие пепсина проводилось на 2-4, 4-6, 11-13, 15-17 и 22-24 сутки жизни. Определение пепсина в ТБА проводилось на базе НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». Исследование выполнил доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», к.м.н. Д.В. Василенко. Выделение пепсина осуществляли 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). Сбор ТБА осуществляли через интубационную трубку, в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 часа после кормления. В интубационную трубку вводили физиологический раствор с температурой 33-35°С из расчета 0,5 мл/кг

веса ребенка. Трахеобронхиальное содержимое аспирировали с помощью гибкого аспирационного катетера соответствующего номера в стерильный пластиковый контейнер. Пепсин выделяли посредством гель-фильтрации на сефадексах. В ходе настоящего исследования использовали сефадекс G-50 superfine производства фирмы Pharmacia (Швеция). Аспират в количестве 1 мл вносили в колонку и проводили элюцию 0,9% раствором хлорида натрия. В полученных фракциях, объемом 1 мл., определяли активность пепсина по Ансону и Мирскому в модификации М.П. Черникова. В настоящем исследовании изучали фракции с объемом выхода от 0.2 до 1.5 V_e/V_0 . Активность пепсина обнаружена во фракциях с объемом выхода от 0.5 до 0.7 V_e/V_0 , что соответствовало молекулярной массе пепсина, находящейся в пределах 34000-35000 Дальтон. Полученные показатели экстинкции имели значения от 0,196 до 2,361. Согласно методологии верификации микроаспирации посредством определения пепсина в ТБА, диагностически значимой, свидетельствующей о наличии гастроэзофагеального рефлюкса с аспирацией желудочного содержимого считалась экстинкция выше 0,3.

Микробиологическое исследование ТБА, проводили с использованием питательных сред: энтерококк агар, кровяной агар, агар Эндо, желточно-солевой агар, агар для *Pseudomonas*, агар Сабуро. Время инкубации при 37°C составляло 48 часов. Антибиотикограмма составлялась с помощью диско-диффузионного метода. Для определения чувствительности выделенной грибковой микрофлоры к антимикотическим препаратам применялся «Фунгитест».

Исследование газов крови и кислотно-основного состояния осуществлялось на аппарате Compact 1 Blood Gas Analyzer (Roche Diagnostics, Швейцария). Определялись PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2 , pH в артеризированной капиллярной крови. Неинвазивный метод мониторинга насыщения кислородом артериальной крови включал транскутанный контроль $SatO_2$ посредством пульсоксиметрии.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, брюшной полости проводилось с помощью рентгенологического комплекса «Спектр Ап», по стандартной методике в рентгенологическом отделении БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав.отд. – О.Д. Демченко). Доза лучевой нагрузки при рентгенографии органов грудной клетки составила 0,1 мкЗиверт, при рентгенографии органов брюшной полости составила 0,6 мкЗиверт. Кратность проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки соответствовала тяжести бронхолегочной патологии.

Нейросонографическое исследование проводилось в отделении ультразвуковой диагностики БУЗ ВО «Воронежская областная детская

клиническая больница №1» (зав. отд. - Антипова Е.В.), аппаратом Voluson 730 (*General Electrics, США*), секторальными датчиками с частотой 3,5-5,5 МГц. При нейросонографическом исследовании проводилась серия сканирований через большой родничок под различными углами с получением саггитальных, фронтальных срезов и через чешую височной кости с получением горизонтальных срезов.

При проведении нейросонографии визуализировались геморрагическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), представленное внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) I-IV степени, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось аппаратом Voluson 730 (*General Electrics, США*), датчиками с частотой 3,5-5,5 МГц в отделении ультразвуковой диагностики БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (зав. отд. - Антипова Е.В.).

Допплерэхокардиографическое исследование выполнено аппаратом Krets Voluson 730 Expert (*General Electrics, США*), датчиками с частотой 4,7-6,8 МГц по стандартной методике. Легочную гипертензию диагностировали при систолическом давлении в легочной артерии >30 мм. рт. ст.. Исследование выполнено кардиологом БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», д.м.н. Е.А. Беловой.

Диагноз ВАП устанавливался при появлении клинических и рентгенологических признаков инфекционно-воспалительного поражения легких спустя 48 часов после интубации и начала ИВЛ, при отсутствии признаков пневмонии перед интубацией. Критерии диагноза ВАП включали наличие очаговых или инфильтративных теней на рентгенограмме спустя 48 часов после интубации и начала ИВЛ, лейкоцитоз выше $25 \times 10^9/\text{л}$ и сдвиг в лейкоцитарной формуле влево.

Критерии диагноза БЛД (в соответствии с Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, 2009) включали: ИВЛ на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)); терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательная недостаточность, бронхиальная обструкция в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающаяся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, CPAP). Диагноз классической формы БЛД недоношенных устанавливался недоношенным детям с респираторным дистресс-синдромом новорожденного (РДСН), находившимся на ИВЛ с «жесткими» режимами более 3 суток. На рентгенограмме органов грудной клетки при данной форме БЛД присутствовали пневмофиброз, буллы, гиперинфляция. Диагноз новой формы БЛД недоношенных устанавливался

детям с гестационным возрастом < 32 недель, получавшим сурфактантную терапию и находившимся на ИВЛ с физиологическими параметрами вентиляции. На рентгенограмме органов грудной клетки имело место гомогенное затемнение грудной клетки без гиперинфляции или с минимальной степенью её выраженности. Диагноз БЛД доношенных устанавливался доношенным детям.

При постановке диагнозов обструктивного бронхита и острого бронхоолита на этапе катамнестического наблюдения использовались критерии Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009).

При постановке диагноза открытого артериального протока (ОАП) использовались клинические, доплерэхокардиографические и рентгенологические критерии (Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., 2010).

Статистическая обработка результатов проведена методом вариационной статистики с помощью пакета программ «Statistica 10.0.» (StatSoft, USA, Windows XP). Полученные в ходе исследования данные представлены в формате $M \pm Co$, где M – средняя арифметическая и Co – стандартное отклонение. Анализ вида распределения для анализируемых показателей проводился путем построения гистограмм и с помощью критерия нормальности Колмогорова-Смирнова. Для определения достоверности различий при сравнении зависимых и независимых выборок использовался параметрический t -критерий Стьюдента и непараметрический критерий χ^2 при известном числе степеней свободы с поправкой Йейтса. Мера зависимости между исследуемыми переменными определялась методом корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции Пирсона (r). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для определения статистической значимости с количественной оценкой связи между перинатальными и неонатальными патологическими факторами и развитием тяжелой ДН, а также микроаспирации желудочного содержимого применялся статистический анализ методом расчета отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование особенностей распределения детей в зависимости от массы тела и гестационного возраста выявило статистически значимо ($p < 0,05$) более частые случаи малой массы тела для конкретного гестационного возраста в группе 1А. Так, количество случаев задержки внутриутробного развития (ЗВУР) в группе 1А составило 39,8%, что статистически значимо ($p < 0,005$) выше соответствующего показателя в группе 1В (22,8%). Анализ полового

состава, выявил статистически значимое ($p < 0,05$) преобладание мальчиков, как в группе 1А (66,3%), так и в группе 1В (58,8%).

Состояние на момент рождения всех, включенных в исследование детей, было тяжелым, о чем свидетельствовала низкая оценка по шкале Апгар, средние значения которой в группе 1А и группе 1В на первой минуте составили $3,2 \pm 0,8$ и $4,1 \pm 1,7$ баллов соответственно, на пятой минуте – $4,5 \pm 0,5$ и $5,3 \pm 0,9$ баллов соответственно.

В ходе сравнительного анализа перинатальных факторов риска развития тяжелой ДН неонатального периода с необходимостью в проведении ИВЛ с «жесткими» параметрами, было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) преобладание в подгруппах, включающих детей с массой тела менее 1000 грамм, ВЖК II степени (69,6% и 28% в подгруппах 1А1 и 1В1 соответственно), а также ВАП (78,3% и 44% в подгруппах 1А1 и 1В1 соответственно). Мекониальная аспирация имела место исключительно у детей с массой тела более 2500 грамм, с гестационным возрастом более 37 недель (7,9% и 4,3% в подгруппах 1А3 и 1В3 соответственно).

В связи со значимым клиническим влиянием ОАП на гемодинамику в малом кругу кровообращения и комплайнс легких при проведении респираторной терапии, анализировалась общая частота ОАП и частота оперативной коррекции ОАП у пациентов в группе 1А и группе 1В в зависимости от массы тела на момент рождения. Определена большая ($p < 0,005$) частота ОАП и частота его оперативной коррекции ($p < 0,05$) в группе 1А. Выявлена зависимость как общего количества случаев ОАП, так и количества случаев гемодинамически значимого ОАП от массы тела на момент рождения. Так, максимальная общая частота ОАП и частота оперативной коррекции ОАП имела место у пациентов в подгруппах 1А1 и 1А2. Отмечено последующее снижение данных показателей пропорционально увеличению массы тела при рождении и минимальное количество случаев ОАП с отсутствием гемодинамически значимого ОАП у пациентов подгрупп 1А3 и 1В3 (табл.2).

Таблица 2.

Количество случаев ОАП и частота оперативной коррекции ОАП у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде

	Группа 1А (n=98)			Группа 1В (n=79)		
	1А1 (n=23)	1А2 (n=37)	1А3 (n=38)	1В1 (n=25)	1В2 (n=31)	1В3 (n=23)
Частота ОАП	19(82,6%)*	25(67,6%)*	8(21,1%)*	17(68%)*	7(22,6%)*	2(8,7%)*
Оперативная коррекция ОАП	8(34,8%)*	4(16%)*	0	5(20%)*	3(9,7%)*	0

Примечание: * - различия между подгруппами группы 1А и группы 1В статистически значимы ($p < 0,05$).

В настоящее время установлено, что хирургическая коррекция ОАП является независимым фактором риска развития БЛД [Овсянников Д.Ю., 2016].

В целях клинического подтверждения роли гемодинамически значимого ОАП в генезе ухудшения респираторного статуса в неонатальном периоде, проведен анализ особенностей параметров респираторной терапии в аспекте взаимосвязи с фактом наличия ОАП. Оценена динамика параметров респираторной терапии до и после клипирования гемодинамически значимого ОАП. В исследуемых группах отмечено снижение MAP, FiO₂ и PIP после клипирования ОАП, статистически значимо (p<0,05) более выраженное в группе 1В.

Сочетанное течение ВАП и ОАП в неонатальном периоде было отмечено у 46,9% (46 детей) в группе 1А, что статистически значимо (p=0,00097) превысило соответствующий показатель в группе 1В, составивший 22,8% (18 детей). Установлено, что сочетание ВАП с ОАП в обеих группах статистически значимо (p=0,0016) ассоциировалось с повышением MAP, FiO₂ и PIP. В наибольшей степени связь параметров ИВЛ с коморбидными ВАП и ОАП была установлена у детей с массой тела менее 2500 грамм, в группе 1А. Сравнительный анализ особенностей параметров респираторной терапии в подгруппах каждой группы выявил статистически значимо (p=0,024) более «жесткие» параметры ИВЛ при ВАП в сравнении с ОАП в группе 1А и отсутствие статистически значимых различий в параметрах ИВЛ у пациентов с изолированным течением ВАП и ОАП в группе 1В (табл.3)

Таблица 3.

Зависимость параметров респираторной терапии от наличия/отсутствия сочетания ВАП с ОАП

Параметры респираторной терапии	Группа 1А (n=98)			Группа 1В (n=79)		
	ВАП	ОАП	ВАП+ОАП	ВАП	ОАП	ВАП+ОАП
	M±Co					
MAP (см.вод.ст.)*	11±1,9♦	10±0,3♦	16±2,2♦	6±1,4	6±1,1●	8±0,5●
FiO ₂ *	0,6±1,1♦	0,5±0,08♦	0,8±0,03♦	0,4±0,05	0,4±0,02●	0,5±0,07●
PIP(см.вод.ст.)*	23±2,1♦	22±0,9♦	25±1,7♦	16±2,5	16±1,8●	18±1,9●

Примечание: * – различия между показателями соответствующих подгрупп группы 1А и группы 1В статистически значимы (p<0,005) во всех случаях; ♦ – различия между показателями в подгруппах группы 1А статистически значимы (p<0,05); ● – различия между показателями в подгруппах группы 1В статистически значимы (p<0,05).

Сравнительный анализ неврологического статуса неонатального периода выявил статистически значимое (p<0,005) преобладание в группе 1А количества случаев церебральной ишемии III степени (31,6%) и ПВЛ (18,4%) по сравнению с соответствующими показателями в группе 1В. В структуре ВЖК у пациентов группы 1А преобладали ВЖК II степени (53,9%) с большим (p<0,05) количеством ВЖК III степени (28,9%) и наличием случаев ВЖК IV

степени (5,3%). В группе 1В основное количество случаев ВЖК составили ВЖК I степени (52,5%), случаи ВЖК IV степени отсутствовали.

Уровень статистической значимости факторов риска развития тяжелой ДН с необходимостью проведения ИВЛ с «жесткими» параметрами

Согласно проведенному статистическому анализу значимости перинатальных патологических факторов в генезе дыхательных расстройств, требующих проведения ИВЛ с «жесткими» параметрами, максимальный уровень значимости, с ОШ равным 3 и более, имели ВАП (ОШ – 3,38), гемодинамически значимый ОАП (ОШ – 3,53), сочетанное течение ВАП и ОАП (ОШ – 3), сепсис (ОШ – 3,38), ВЖК II, (ОШ – 4,02). Средний уровень значимости ($1 < \text{ОШ} < 3$) имели мекониальная аспирация (ОШ – 2,46), ВЖК III степени (ОШ – 2,98), церебральная ишемия III степени (ОШ – 1,97). Соответственно полученным данным, можно выделить факторы высокого, среднего и низкого риска развития тяжелой ДН неонатального периода с потребностью в ИВЛ с «жесткими» параметрами. К факторам высокого риска (ОШ = 3 и более) можно отнести ВАП, гемодинамически значимый ОАП, сочетанное течение ВАП и гемодинамически значимого ОАП, сепсис, ВЖК II степени. К факторам среднего ($1 < \text{ОШ} < 3$) риска, согласно результатам исследования, можно отнести ВЖК III степени, церебральную ишемию III степени, мекониальную аспирацию.

Микроаспирация желудочного содержимого в аспекте взаимосвязи с параметрами респираторной терапии

Частота микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных в группе 1А составила 82,7% (81 пациент), что статистически значимо ($p=0,00017$) превысило соответствующий показатель в группе 1В – 35,4% (28 пациентов).

Максимальная активность пепсина в ТБА как в группе 1А, так и в группе 1В была обнаружена у пациентов с массой тела на момент рождения менее 1000 грамм (табл.4).

Таблица 4.

Активность пепсина в ТБА в подгруппах группы 1А и группы 1В

	Группа 1А (n=98)			Группа 1В (n=79)		
	1А1(n=23)	1А2 (n=37)	1А1(n=23)	1В1(n=25)	1В2 (n=31)	1В3 (n=23)
Экстинкция (M±Co)	1,617± 0,025*●	1,438± 0,041*●	1,302± 0,018*●	1,253± 0,031*◆	1,119± 0,027*◆	0,935± 0,014*◆

Примечание: * – различия между подгруппами группы 1А и группы 1В статистически значимы ($p < 0,05$); ● – различия между подгруппами группы 1А статистически значимы ($p < 0,05$); ◆ – различия между подгруппами группы 1В статистически значимы ($p < 0,05$).

По мере нарастания массы тела на момент рождения в обеих группах отмечено снижение средних показателей активности пепсина в ТБА ($p=0,002$,

$r=0,61$ – в группе 1А; $p=0,0007$, $r=0,64$ – в группе 1В) с минимальными ($p<0,05$) показателями экстинкции у детей в подгруппе 1ВЗ.

Анализ динамики активности пепсина в ТБА в неонатальном периоде выявил более длительное нарастание данного показателя со статистически значимо ($p<0,05$) более высокими значениями экстинкции в группе 1А. Так максимальные показатели активности пепсина в ТБА у пациентов в группе 1А были выявлены на 15–17 дни жизни (среднее значение экстинкции $1,682\pm 0,015$), тогда как в группе 1В максимальная активность пепсина была выявлена в возрасте 11-13 дней (среднее значение экстинкции $1,247\pm 0,021$). Последующее снижение активности пепсина отмечено в обеих группах, но в группе 1В снижение активности было достоверно более значимым и минимальное среднее значение экстинкции к концу неонатального периода у длительно вентилирующихся пациентов составило $0,874\pm 0,027$, тогда как в группе 1А оно составило $1,597\pm 0,041$.

Продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии была выше ($p<0,05$) у пациентов группы 1А как с микроаспирацией, так и без нее. Отмечено, что дети с микроаспирацией желудочного содержимого в обеих группах имели более длительный период ИВЛ и кислородотерапии (табл. 5).

Таблица 5.

Продолжительность ИВЛ и кислородотерапии у новорожденных в зависимости от особенностей параметров респираторной терапии и наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого

	Группа 1А (n=98)		Группа 1В (n=79)	
	Микроаспирация желудочного содержимого			
	Есть	Нет	Есть	Нет
Продолжительность ИВЛ (дни) $M\pm Co$	$21,95\pm 4,12^{*\bullet}$	$15,23\pm 3,17^{*\diamond}$	$14,96\pm 2,81^{*\bullet}$	$10,36\pm 5,48^{*\diamond}$
Продолжительность кислородотерапии после прекращения ИВЛ (дни) $M\pm Co$	$25,17\pm 5,46^{*\bullet}$	$17,21\pm 4,62^{*\diamond}$	$16,18\pm 4,29^{*\bullet}$	$7,85\pm 3,16^{*\diamond}$

Примечание: * – различия между показателями в группе 1А и в группе 1В статистически значимы ($p<0,05$);

● – различия между показателями у пациентов с микроаспирацией в группе 1А и в группе 1В статистически значимы ($p<0,05$);

◆ - различия между показателями у пациентов без микроаспирации в группе 1А и группе 1В статистически значимы ($p<0,05$).

Сравнительный анализ стратегии респираторной терапии в неонатальном периоде показал большую потребность в постоянном принудительном режиме вентиляции у детей в группе 1А со статистически значимо ($p<0,001$) более

длительным периодом ее проведения. В группе 1В отмечена достаточно динамичная смена режимов ИВЛ от постоянного принудительного режима вентиляции до малоинвазивного режима постоянного положительного давления в дыхательных путях через носовые катетеры (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)) с последующим переходом на самостоятельное дыхание. К концу неонатального периода 59,5% пациентов в группе 1В были переведены на самостоятельное дыхание, что статистически значимо ($p < 0,001$) выше соответствующего показателя в группе 1А, составившего 39,5%. В группе 1В к концу первого месяца жизни не было пациентов, получающих респираторную терапию в постоянном принудительном режиме вентиляции (Continuus Mandatory Ventilation (CMV)), а режим синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation (SIMV)) имел место у 11,4%, что статистически значимо ($p < 0,05$) ниже данного показателя в группе 1А.

Установлена зависимость выраженности микроаспирации желудочного содержимого от режимов ИВЛ. Максимальная зависимость активности пепсина от режима ИВЛ была отмечена у детей в подгруппах 1А1 и 1А2. Отмечено, что постоянная принудительная вентиляция сопровождалась статистически значимо ($p < 0,001$) более выраженной микроаспирацией желудочного содержимого в группах 1А и 1В с максимальными показателями активности пепсина в подгруппах 1А1 и 1А2 (табл.6).

Таблица 6.

Выраженность микроаспирации желудочного содержимого в зависимости от режима ИВЛ в группах 1А и 1В

	Режимы ИВЛ					
	CMV			SIMV		
	Группа 1А					
	1А1	1А2	1А3	1А1	1А2	1А3
Экстинкция ($M \pm Co$)	1,617± 0,019*	1,439± 0,015*	1,302± 0,014	1,596± 0,022*	1,394± 0,006*	1,299± 0,011
	Группа 1В					
	1В1	1В2	1В3	1В1	1В2	1В3
Экстинкция ($M \pm Co$)	1,256± 0,016*	1,107± 0,014	0,926± 0,031	1,195± 0,008*	1,093± 0,015	0,904± 0,025

Примечание: * – различия между соответствующими подгруппами группы 1А и группы 1В статистически значимы ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ статистической значимости режимов CMV и SIMV подтвердил полученные клинические данные. Риск микроаспирации желудочного содержимого у детей, вентилирующихся в режиме CMV, рассчитанный методом отношения шансов, составил 4,41, тогда как для режима

SIMV данный показатель составил всего 0,23, что свидетельствует о низком уровне значимости режима SIMV в генезе микроаспирации.

Особенности бронхолегочной патологии в аспекте взаимосвязи с параметрами респираторной терапии и микроаспирацией желудочного содержимого

Анализ общего количества случаев ВАП в обследованной совокупности детей определил, что в группе 1А общая частота случаев ВАП составила 65 (66,3%), что статистически значимо ($p=0,00053$) выше соответствующего показателя в группе 1В – 28 (35,4%). Изучение количества случаев ВАП в аспекте взаимосвязи с наличием/отсутствием микроаспирации желудочного содержимого установило более высокую частоту ВАП у пациентов с микроаспирацией, при этом максимальное количество случаев ВАП было отмечено у детей с микроаспирацией в группе 1А. Распределение пациентов по признаку выраженности микроаспирации желудочного содержимого в зависимости от наличия/отсутствия ВАП показало, что статистически значимо ($p<0,05$) более высокий уровень активности пепсина имел место у детей с ВАП. Таким образом, полученные данные клинически подтверждают наличие взаимоотношения сочетанного течения микроаспирации желудочного содержимого и ВАП.

Согласно результатам анализа состава микрофлоры, выделенной из ТБА у детей с ВАП, преобладала полимикробная контаминация дыхательных путей – 59,1%, с наличием грибково-бактериальных ассоциаций в 9,7% случаев.

В исследовании микробиологического спектра, выделенного из ТБА, наиболее интересным явился факт преобладания ($p<0,001$) у пациентов с микроаспирацией желудочного содержимого в группе 1А микрофлоры, имеющей преимущественно кишечное происхождение: *Enterobacter cloacae* (32,2%), *Escherichia coli* (29,2%), *Klebsiella pneumoniae* (49,2%), (у пациентов группы 1В – данные показатели составили 7,1%, 7,1% и 3,6% соответственно). Продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии была наибольшей у пациентов с сочетанием микроаспирации желудочного содержимого и ВАП. При сравнении данных показателей у детей без ВАП, в аспекте наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого было выявлено, что продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии у пациентов с микроаспирацией была статистически значимо ($p<0,05$) выше.

Согласно результатам исследования, в группе 1А имело место статистически значимо ($p<0,005$) большее количество случаев БЛД – 46 (46,9%) (в группе 1В – 20 (25,3%)). Отмечен регресс количества случаев БЛД в подгруппах по мере увеличения массы тела и гестационного возраста, на

момент рождения, что соответствует результатам ранее проведенных исследований [Давыдова И.В., 2014; Овсянников Д.Ю., 2016]. Максимальное количество случаев БЛД в исследуемой совокупности, было отмечено у пациентов в подгруппе 1А1 – 20 (87%), минимальное – в подгруппе 1В3 – 1 (4,4%) (рис.2).

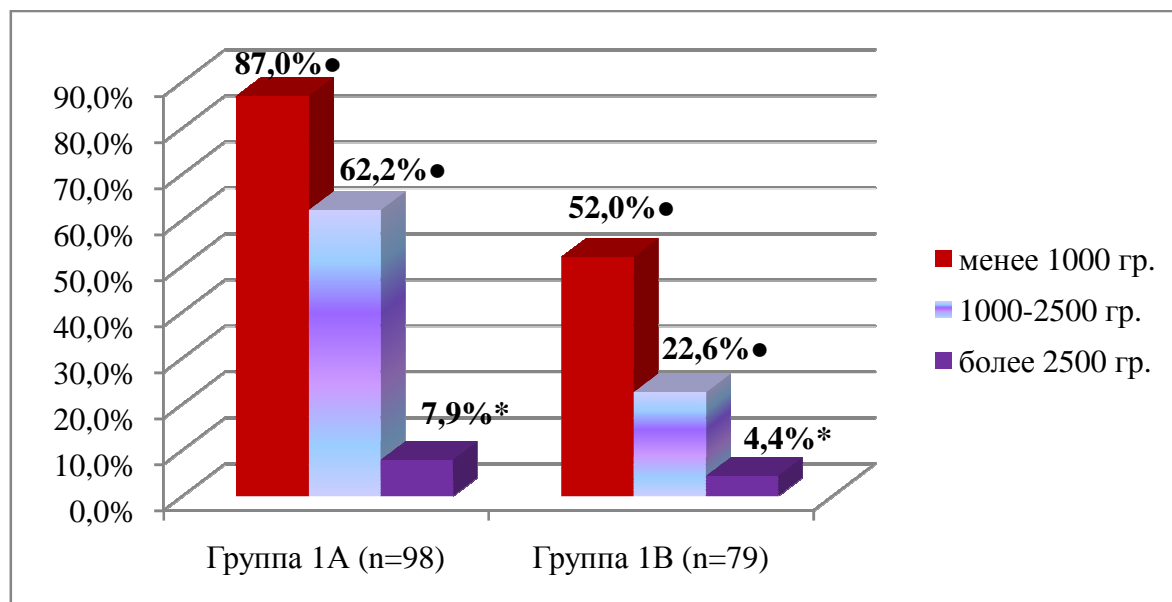


Рисунок 2. Количество случаев БЛД в подгруппах группы 1А и группы 1В

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей группы 1А и группы 1В; ● - $p < 0,001$ при сравнении показателей группы 1А и группы 1В.

Структура БЛД также имела различия в исследуемых группах пациентов. В группе 1А преобладала ($p = 0,00038$) классическая форма БЛД недоношенных – 73,9%, имели место случаи БЛД доношенных – 5,3%. В группе 1В отмечены более частые ($p = 0,00276$) случаи «новой» формы БЛД недоношенных и отсутствие случаев БЛД доношенных. В целом, дети, находившиеся на ИВЛ с «жесткими» параметрами отличались большей частотой развития БЛД с преимущественно классической формой БЛД недоношенных. Дети в группе 1В имели как более низкую ($p < 0,005$) общую частоту случаев БЛД, так и более благоприятное ее течение с преобладанием «новой» формы БЛД недоношенных – 60%. Практически все случаи БЛД в обеих группах были ассоциированы с микроаспирацией желудочного содержимого: 97,8% – в группе 1А и 90% – в группе 1В. Таким образом, микроаспирация является важным этиологическим фактором БЛД, наряду с другими факторами. В исследовании показана значимость совместного действия «жестких» режимов ИВЛ и микроаспирации желудочного содержимого в развитии БЛД, что еще раз подтверждает полиэтиологичную структуру БЛД со сложным межфакторным взаимодействием.

Особенности течения и исходов бронхолегочной патологии в первые два года жизни

Согласно катамнестическому наблюдению в течение двух лет, в группе 1А отмечены повторные эпизоды обструктивного бронхита/острого бронхиолита в 48,2% случаев, что статистически значимо ($p < 0,005$) выше соответствующего показателя в группе 1В (20,3%). Основное количество детей в группе 1В к концу второго года жизни имели клиническое выздоровление – 79,7% (44,6% - в группе 1А), что свидетельствует о более благоприятном течении бронхолегочной патологии с выраженным ее регрессом у пациентов данной группы. Анализ особенностей течения бронхолегочной патологии в зависимости от факта наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого выявил наиболее неблагоприятные варианты течения у детей с микроаспирацией желудочного содержимого в группе 1А с наличием у 54,9% повторных эпизодов обструктивного бронхита/острого бронхиолита. Клиническое выздоровление было отмечено только у 36,6%. В группе 1В у детей с микроаспирацией частота повторных эпизодов обструктивного бронхита/острого бронхиолита была статистически значимо ($p < 0,001$) меньше – 30,2%, а основное количество пациентов – 69,8% имели клиническое выздоровление. У детей без микроаспирации была выявлена обратная тенденция с наличием случаев повторных эпизодов обструктивного бронхита/острого бронхиолита у 1 ребенка (8,3%) в группе 1А.

Изучение особенностей пульмонологического статуса в первые два года жизни в зависимости от факта наличия БЛД и от сочетания БЛД и микроаспирации желудочного содержимого установило наименьший процент клинического выздоровления, высокую частоту повторных эпизодов обструктивного бронхита/острого бронхиолита у детей с БЛД, ассоциированной с микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде. Таким образом, факт наличия БЛД, развившейся на фоне микроаспирации желудочного содержимого, может определять менее благоприятный прогноз течения бронхолегочной патологии.

Выявленные в процессе катамнестического наблюдения особенности течения бронхолегочной патологии позволяют предположить, что такие неблагоприятные пульмонологические исходы к трем годам жизни как облитерирующий бронхиолит и бронхиальная астма будут чаще регистрироваться у пациентов с «жесткими» параметрами ИВЛ и микроаспирацией желудочного содержимого в неонатальном периоде, развившими БЛД.

ВЫВОДЫ

1. Наибольший вклад в развитие тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с необходимостью проведения респираторной терапии с «жесткими» параметрами вносят сепсис, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени и III степени, вентилятор-ассоциированная пневмония в сочетании с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком, церебральная ишемия III степени.

2. У новорожденных с сочетанием вентилятор-ассоциированной пневмонии и гемодинамически значимого открытого артериального протока, наиболее часто требовались «жесткие» параметры ИВЛ ($p=0,0016$). Максимальные показатели корреляционной связи вентилятор-ассоциированной пневмонии и открытого артериального протока отмечены у новорожденных с экстремально низкой ($r=0,69$, $p=0,00031$) и очень низкой массой тела ($r=0,63$, $p=0,00047$), находившихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами.

3. Новорожденные, находившиеся на ИВЛ с «жесткими» параметрами, чаще имели микроаспирацию желудочного содержимого по сравнению с детьми, находившимися на ИВЛ со стандартными параметрами (82% и 35,4% соответственно, $p=0,00017$).

4. Кроме «жестких» параметров ИВЛ, микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных способствует постоянная принудительная вентиляция легких. Выраженность микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных, находящихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами, была больше, по сравнению с новорожденными, находящимися на ИВЛ со стандартными параметрами, о чем свидетельствует большая активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате.

5. У детей с микроаспирацией желудочного содержимого, находившихся в неонатальном периоде на ИВЛ с «жесткими» параметрами, чаще ($p=0,00053$) имела место вентилятор-ассоциированная пневмония с контаминацией дыхательных путей микрофлорой кишечного происхождения, по сравнению с новорожденными, находящимися на ИВЛ со стандартными параметрами.

6. Количество случаев бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого, находившихся в неонатальном периоде на ИВЛ с «жесткими» параметрами, статистически значимо превышало соответствующий показатель у пациентов, имевших микроаспирацию, но находившихся на ИВЛ со стандартными параметрами (46,6% и 25,3% соответственно, $p=0,0014$).

7. У детей с микроаспирацией, находившихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами, чаще регистрировалась классическая форма бронхолегочной дисплазии недоношенных и рецидивы острых бронхолитов/острых обструктивных бронхитов в течение первых двух лет жизни. Согласно

результатам катamnестического наблюдения, можно прогнозировать наиболее неблагоприятные пульмонологические исходы к трем годам жизни, представленные облитерирующим бронхиолитом и бронхиальной астмой, у детей с микроаспирацией желудочного содержимого, находившихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Согласно полученным результатам исследования, целесообразно включить в практическую деятельность отделений неонатального профиля областных и региональных учреждений здравоохранения следующие практические рекомендации:

1. У новорожденных, получающих респираторную терапию и имеющих перинатальные факторы риска развития тяжелой дыхательной недостаточности неонатального периода с потребностью в ИВЛ с «жесткими» параметрами, целесообразно обследовать трахеобронхиальный аспират на наличие пепсина для ранней диагностики микроаспирации желудочного содержимого.

2. Показанием для начала комплексной профилактики гастроэзофагеального рефлюкса и микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных различного гестационного возраста и массы тела является проведение ИВЛ и выделение пепсина в трахеобронхиальном аспирате.

3. Для определения выраженности микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных, находящихся на ИВЛ в зависимости от параметров и режимов респираторной терапии, необходимо проводить динамическое определение активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате.

4. В целях оптимизации респираторной терапии у новорожденных, с подбором параметров вентиляции легких в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, необходимо проводить оценку параметров ИВЛ в аспекте взаимосвязи с наличием микроаспирации желудочного содержимого и активностью пепсина в трахеобронхиальном аспирате.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия;

ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония;

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние;

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс;

ДН – дыхательная недостаточность;

ЗВУР – задержка внутриутробного развития;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

КОС – кислотно-основное состояние;

ОАП – открытый артериальный проток;
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция;
ПДКВ – положительное давление конца выдоха;
РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного;
ТБА – трахеобронхиальный аспират;
ЦНС – центральная нервная система;
CMV (Continuus Mandatory Ventilation) - постоянная принудительная вентиляция;
FiO₂ (Fraction of inspired oxygen) – концентрация кислорода в кислородо-воздушной смеси;
CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры;
PIP (Peak Inspiratory Pressure) – пиковое давление на вдохе;
SatO₂ (Oxygen saturation) – сатурация кислорода;
SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) - синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция;
MAP (Mean Airway Pressure) – среднее давление в дыхательных путях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Брыксин В.С. Характеристика антенатального и перинатального периодов у недоношенных новорожденных с гастроэзофагеальным рефлюксом / В.С. Брыксин // Вестник Тамбовского Университета. Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т.18. – Вып.6. – С. 3315-3320.

3. Брыксин В.С. Влияние микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных на продолжительность искусственной вентиляции легких / В.С. Брыксин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Воронеж, 2016. – Том 15. - № 2 – С.251-254

4. Брыксин В.С. Частота развития, патоморфоз и исходы бронхолегочной дисплазии, ассоциированной с микроаспирацией желудочного содержимого / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин, А.В. Почивалов // Вестник РАМН. – 2016. – 71(1). – С. 110-121.

5. Брыксин В.С. Пульмонологические исходы у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде / В.С. Брыксин //

Материалы VII международной научно-практической конференции: «Вопросы современной науки: проблемы, тенденции и перспективы» (13 декабря 2016 г., г. Москва). Ч. 2 / - М : научный журнал «Chronos», 2016. – С.38-42.

6. Брыксин В.С. Искусственная вентиляция легких как фактор развития микроаспирации у новорожденных / В.С. Брыксин // IN SITU. – 2016. - №12. – С. 70-73.

7. Брыксин В.С. Пневмонии у новорожденных в аспекте взаимосвязи с микроаспирацией желудочного содержимого и параметрами респираторной терапии / В.С. Брыксин // The scientific heritage. – Budapest, 2016. – V 2. - №6(6). – P. 17-22.

8. Брыксин В.С. Влияние параметров и режимов респираторной терапии на микроаспирацию желудочного содержимого у новорожденных / В.С. Брыксин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Том 19. - №4. – С. 13-16.

9. Брыксин В.С. Особенности сочетанного влияния пневмонии и открытого артериального протока на параметры респираторной терапии / В.С. Брыксин // Символ науки. – Уфа, 2016. - №12. – С. 144-147.

10. Брыксин В.С. Частота и выраженность микроаспирации желудочного содержимого в зависимости от параметров искусственной вентиляции легких / В.С. Брыксин // Инновационные процессы в научной среде: сборник статей Международной научно-практической конференции (8 декабря 2016 г., г. Новосибирск). В 4 ч. Ч. 4 / - Уфа: МЦИИ ОМЕГА САЙНС, 2016. – С. 129-133.

11. Брыксин В.С. Особенности пульмонологических исходов у детей, получавших респираторную терапию в неонатальном периоде / В.С. Брыксин // Новая наука: проблемы и перспективы: международное научное периодическое издание по итогам Международной научно-практической конференции (26 ноября 2016г., Стерлитамак). В 3 ч. Ч.2 / – Стерлитамак: АМИ, 2016. – С.3-8.

12. Брыксин В.С. Особенности респираторной терапии у новорожденных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком и неонатальной пневмонией / В.С. Брыксин // Новая наука: современное состояние и пути развития: Международное научное периодическое издание по итогам Международной научно-практической конференции (30 декабря 2016 г., Оренбург). В 5 ч. Ч. 5. – Стерлитамак: АМИ, 2016. – С. 24-28.

Аннотация на диссертационное исследование
БРЫКСИНА ВЛАДИСЛАВА СЕРАФИМОВИЧА
«МИКРОАСПИРАЦИЯ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО У
НОВОРОЖДЕННЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ РЕСПИРАТОРНУЮ
ТЕРАПИЮ: ДИАГНОСТИКА И ИСХОДЫ» на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Актуальной задачей неонатологии на современном этапе является оптимизация интенсивной, в том числе респираторной терапии с изучением влияния особенностей искусственной вентиляции легких на функцию желудочно-кишечного тракта, микроаспирацию желудочного содержимого и бронхолегочную патологию, что и определило цель данного исследования: установить влияние параметров респираторной терапии на частоту развития и выраженность микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных с анализом особенностей течения и исходов бронхолегочной патологии.

В результате анализа данных 177 новорожденных детей, находившихся на искусственной вентиляции легких, определены наиболее значимые перинатальные факторы, способствующие развитию тяжелой дыхательной недостаточности с необходимостью в «жестких» режимах респираторной терапии. Установлено, что новорожденные, находившиеся на искусственной вентиляции легких с «жесткими» параметрами, чаще имели микроаспирацию желудочного содержимого с более высокими показателями активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате. Вентилятор-ассоциированная пневмония с контаминацией дыхательных путей микрофлорой кишечного происхождения чаще имела место у пациентов с микроаспирацией и «жесткими» параметрами вентиляции легких в неонатальном периоде. Согласно катамнестическому наблюдению в течение первых двух лет жизни, у детей с микроаспирацией, находившихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами, чаще регистрировалась классическая форма бронхолегочной дисплазии недоношенных и рецидивы острых бронхиолитов/острых обструктивных бронхитов, что позволяет прогнозировать наиболее неблагоприятные исходы бронхолегочной патологии к трем годам жизни.

На основе полученных данных предложены практические рекомендации по ведению новорожденных, получающих респираторную терапию, с учетом наличия и выраженности микроаспирации желудочного содержимого.

**Abstract on dissertation research undertaken by
BRYKSIN VLADISLAV SERAFIMOVICH
“MICROASPIRATION OF GASTROINTESTINAL CONTENT IN
NEONATES RECEIVING RESPIRATORY THERAPY: DIAGNOSTICS AND
OUTCOMES” for a candidate’s degree in medical sciences**

One of the current tasks of neonatology at the present stage is the optimization of intensive therapy, including respiratory one, with the study of the influence that peculiar properties of artificial ventilation have on the functioning of the gastrointestinal tract, the microaspiration of gastric contents and bronchopulmonary pathology, which has determined the purpose of this study – to specify the effect of respiratory therapy parameters on neonate gastrointestinal content development frequency and severity with an analysis of the features of bronchopulmonary pathology course and outcomes.

The analysis of the data obtained from 177 neonates on artificial ventilation has resulted in revealing the most significant perinatal factors that promote the development of severe respiratory failure with the need for “hard” regimens of respiratory therapy. Neonates on artificial ventilation with “hard” parameters have been determined to often have gastrointestinal content microaspiration with higher indicators of pepsin activity in the tracheobronchial aspirate. Ventilator-associated pneumonia with airway contamination with microflora of intestinal origin was more common in patients with microaspiration and “hard” lung ventilation parameters in the neonatal period. According to the follow-up monitoring during the first two years of life, the classical form of bronchopulmonary dysplasia of prematurity and recurrences of acute bronchiolitis / acute obstructive bronchitis were more often recorded in children with microaspiration on mechanical ventilation with “hard” parameters, which allows predicting the most unfavourable outcomes of bronchopulmonary pathology by the age of three.

On the basis of the data obtained, practical recommendations are proposed on the treatment of neonates receiving respiratory therapy, taking into account the presence and severity of gastrointestinal content microaspiration.