

РОЛЬ МИКРОАСПИРАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ПАТОМОРФОЗЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Е. Брыксина, кандидат медицинских наук
Воронежская государственная медицинская академия
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
E-mail: Volkova_Zhenya@list.ru

Обследованы 373 новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Микроаспирацию желудочного содержимого устанавливали по выделению пепсина из трахеобронхиального аспирата (ТБА). Установлено, что у детей с микроаспирацией частота развития и тяжесть течения бронхолегочной дисплазии (БЛД) при всех степенях гестационной зрелости были выше и нарастали пропорционально увеличению активности пепсина в ТБА и снижению срока гестации. У данной категории пациентов преобладала классическая форма БЛД недоношенных, БЛД доношенных встречалась достоверно чаще, чем в группе сравнения, а катamnестическое наблюдение выявило формирование в статистически значимом числе случаев хронической бронхолегочной патологии к 3 годам жизни.

Ключевые слова: микроаспирация, трахеобронхиальный аспират, бронхолегочная дисплазия.

Включение высокотехнологичных методов в структуру реанимационной помощи новорожденным и последующую интенсивную терапию повысило выживаемость глубоко недоношенных детей, а также доношенных, родившихся в крайне тяжелом состоянии. Но одновременно отмечен рост заболеваемости детей раннего возраста, в структуре которой повысилась доля нозологических форм, имеющих истоки в неонатальном периоде, в частности бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1–3]. Одним из основных морфологических изменений в бронхолегочной системе при БЛД является очаговое фиброзное перерождение легочной ткани с развитием деформации бронхиального дерева и гиперинфляцией соседних участков [3, 4]. Повреждающее действие компонентов дуоденального и желудочного происхождения, попадающих в бронхолегочную систему вследствие микроаспирации, инактивирует сурфактант, стимулирует местную воспалительную реакцию и пролонгирует инфекционно-воспалительный процесс, способствуя фиброзу ремоделированию ткани легкого на фоне слабых репаративных способностей гестационно незрелого организма, подверженного действию патологических факторов [5].

Взаимосвязь гастроинтестинальной и бронхолегочной патологии проявляется высоким риском микроаспирации желудочного содержимого при выраженных моторно-эвакуаторных нарушениях деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающихся высоким уровнем гастроэзофагеальной регургитации. К механизмам, препятствующим развитию аспирационного синдрома, относятся не только адекватная перистальтическая активность пищевода и сократительная функция нижнего пищеводного и пилорического сфинктеров, но и координация акта глотания с закрытием голосовой щели, которая может быть нарушена из-за недоношенности, тяже-

лой гипоксии, токсического поражения центральной нервной системы (ЦНС), натальной травмы шейного отдела позвоночника [5–9]. Кашлевой рефлекс, стимулируемый аспирацией, также играет защитную роль, но на фоне действия указанных патологических факторов он угнетен, что максимально выражено у глубоко недоношенных детей с крайне незрелой рефлекторной деятельностью. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) способствует микроаспирации желудочного и дуоденального содержимого (при сочетании дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов – ГЭР) вследствие интубации и седации [5, 6, 10] (рис. 1).

Бронхолегочная патология, сочетающаяся с микроаспирацией в неонатальном периоде, представлена аспирационными пневмониями, бронхоспастическими состояниями; возможно нарушение ритма дыхания и развитие апноэ. Микроаспирация сопровождается повреждением слизистой оболочки дыхательных путей на всем протяжении, а также эпителия альвеол. В патологический процесс вовлекается эндотелий микроциркуляторного русла легких с повышением проницаемости сосудов и развитием интерстициального отека, скоплением жидкости в полости альвеол, что приводит к нарушению функции газообмена [5, 6, 10].

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

Нами изучены частота развития и особенности течения БЛД у детей с верифицированной микроаспирацией желудочного содержимого. В исследование были включены 373 ребенка в возрасте от 1 дня до 4 мес, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде.

В зависимости от гестационного возраста (ГВ) пациенты были подразделены на 3 основные группы (с микроаспирацией): 1-я (n=44) – 23 доношенных ребенка (подгруппа 1А) и 21, рожденный в ГВ 35–37 нед (подгруппа 1В); 2-я (n=185) – 77 доношенных детей (подгруппа 2А) и 108, рожденных в ГВ 32–34 и 29–31 нед (подгруппа 2В); 3-я (n=47) – дети в ГВ<29 нед.

Группу сравнения, сопоставимую с основными по возрасту детей на начало исследования, полу, ГВ, продолжительности ИВЛ после рождения, сопутствующим заболеваниям, составили 97 детей без микроаспирации желудочного содержимого: 1-я подгруппа (n=25) – доношенные дети; 2-я подгруппа (n=22) – дети в ГВ 35–37 нед; 3-я подгруппа (n=31) – дети в ГВ 32–34 и 29–31 нед; 4-я подгруппа (n=19) – дети в ГВ<29 нед.

Микроаспирацию желудочного содержимого диагностировали по выделению пепсина из трахеобронхиального аспирата – ТБА [10]. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки осуществлялось с помощью аппарата РУМ-20 (Россия) по стандартной методике. Обзорную рентгенографию выполняли динамически с кратностью, соответствующей тяжести бронхолегочной патологии. Диагноз БЛД ставили, исходя из клинических и рентгенологических критериев [4]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (США, 2001).

Согласно данным о выделении пепсина из ТБА, максимальные значения экстинкции – $0,539 \pm 0,024$ – в 1-й основной группе отмечались в 10–14-й дни исследования с последующим снижением. У пациентов в ГВ 29–34 нед и <29 нед активность пепсина нарастала в динамике, и у детей, длительно находившихся на ИВЛ, на 21-й день исследования составила соответственно $1,133 \pm 0,012$ и $1,647 \pm 0,022$. Наибольшие значения экстинкции – $1,647 \pm 0,022$ – имелись у детей 3-й группы (ГВ<29 нед).

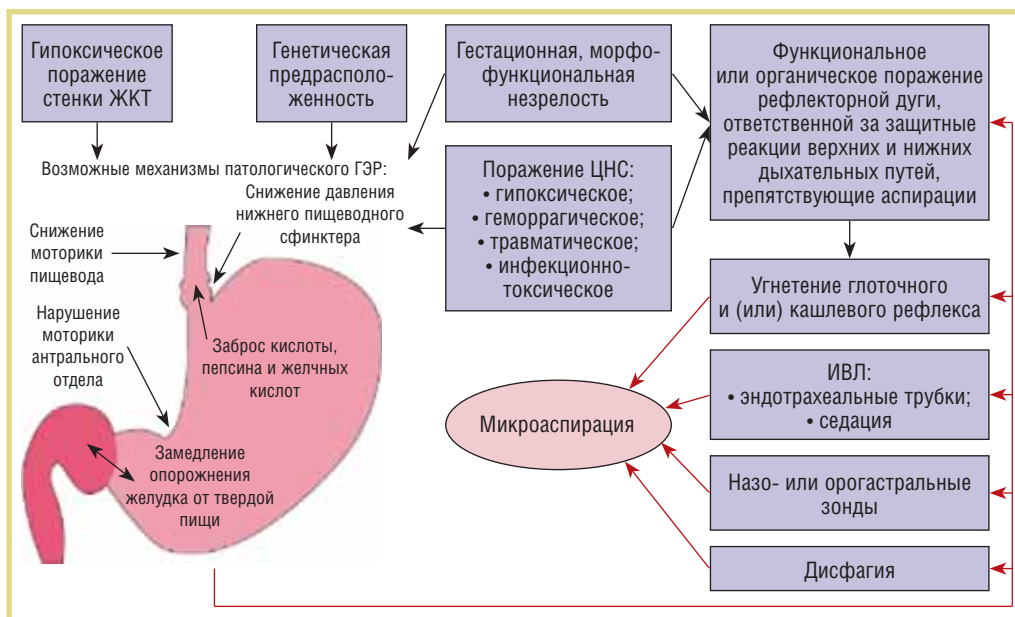


Рис. 1. Этиопатогенез микроаспирации желудочного содержимого

Исследование показало, что у детей с микроаспирацией частота развития БЛД при всех степенях гестационной зрелости статистически значимо превышала соответствующие показатели в подгруппах сравнения ($p=0,004$) и нарастала по мере снижения срока гестации ($p=0,00026$). Так, число детей с БЛД в 1-й, 2-й и 3-й основных группах составило соответственно 27,3; 31,3 и 95,8%, тогда как в подгруппах сравнения – соответственно 4,0; 27,3; 32,3 и 63,2%.

Тяжесть течения БЛД возрастала по мере снижения ГВ и коррелировала с нарастанием выраженности микроаспирации желудочного содержимого. Так, максимальное число случаев тяжелого течения БЛД у детей с микроаспирацией было отмечено в 3-й группе. У пациентов группы сравнения при всех сроках гестации случаев тяжелого течения БЛД не было и статистически значимо ($p<0,0005$) преобладало легкое течение БЛД. Следует отметить, что у детей с одинаковым ГВ, но с разными значениями экстинкции в ТБА, более тяжелое течение БЛД имело место при большей активности пепсина ($p=0,0035$).

Легочная гипертензия у пациентов с микроаспирацией имела более яркую и стойкую в динамике рентгенографическую

картину, что, в частности, было связано с выраженным соединительнотканным ремоделированием интерстиция, а также структурных компонентов сосудистой стенки с гипертрофией ее гладкомышечной оболочки.

Согласно результатам анализа структуры БЛД, в исследованной совокупности детей преобладала классическая форма БЛД недоношенных, но число детей с данной формой БЛД, а также с БЛД доношенных и «новой» БЛД статистически значимо различалось при микроаспирации желудочного содержимого и без нее. Так, структура БЛД в основных группах была следующей: БЛД доношенных – у 8,7% детей, классическая форма БЛД недоношенных – у 77,4%, «новая» БЛД – у 13,9%.

В подгруппах сравнения эти показатели составили соответственно 3,4; 65,5 и 31,0% (рис. 2).

Как показало катамнестическое наблюдение на протяжении 3 лет, у детей с микроаспирацией желудочного содержимого такие исходы БЛД, как бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, локальный пневмофиброз, имели место соответственно в 27,8; 31,3; 13,9 и 48,7% случаев, клиническое выздоровление отмечено у 0,9% пациентов. В группе сравнения у 55,2% детей к концу 3-го года жизни отмечено клиническое выздоровление; бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, локальный пневмофиброз встречались в достоверно ($p<0,005$) меньшем числе случаев: соответственно у 17,2; 24,1; 10,3% пациентов, и ни один ребенок не имел хронического бронхита (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о важной роли микроаспирации желудочного содержимого в этиопатогенезе БЛД вследствие кислотно-пептического воздействия на структуры ТБА и интерстиций с развитием воспалительной реакции и последующей фиброзной трансформацией паренхимы легких. По результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

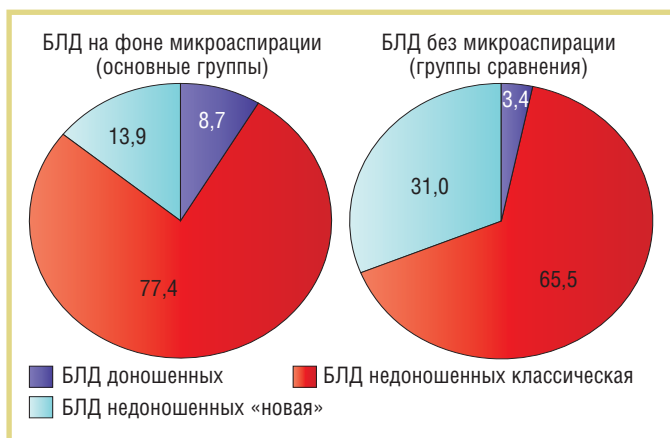


Рис. 2. Структура БЛД; %; различия между показателями основных групп и группы сравнения достоверны ($p<0,005$)

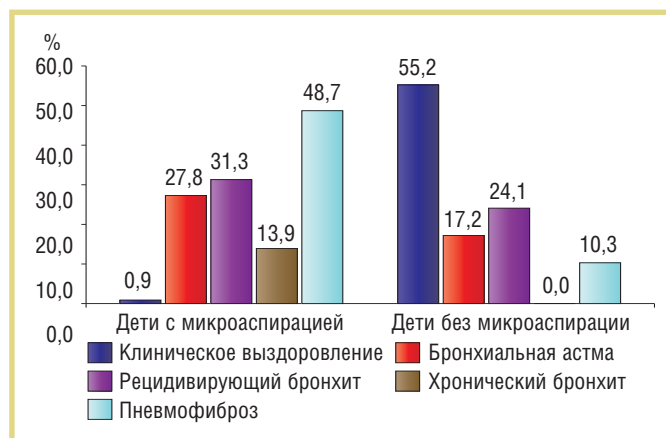


Рис. 3. Исходы БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без таковой; %

- пациенты, рожденные преждевременно, отличались более ранним нарастанием и менее выраженным регрессом числа случаев микроаспирации желудочного содержимого в сравнении с доношенными детьми;
- активность пепсина в ТБА нарастала по мере снижения ГВ; максимальной она была у детей с ГВ < 29 нед;
- максимальные значения экстинкции в 1-й и 2-й основных группах были отмечены в период с 10-го по 14-й дни исследования, тогда как в 3-й группе наибольшая активность пепсина зафиксирована на 21-й день, что свидетельствовало о прогрессирующем характере микроаспирации желудочного содержимого у детей с ГВ < 29 нед;
- у детей с микроаспирацией желудочного содержимого БЛД развивалась достоверно чаще и характеризовалась более тяжелым течением и преобладанием классической формы БЛД недоношенных;
- согласно результатам катамнестического наблюдения, к 3 годам жизни только у 0,9% детей с микроаспирацией желудочного содержимого наблюдалось клиническое выздоровление, тогда как в группе сравнения – у 55,2%.

Литература

1. Овсянников Д.Ю. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи детям и современные показатели летальности // Педиатрия. – 2009; 88 (3): 155.
2. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Лукина О.Ф. и др. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни // Рос. педиат. журн. – 2008; 6: 10–3.
3. Bancalary E., Claire N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition // Seminars in neonatology. – 2003; 8: 63–71.
4. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / М.: Российское респираторное общество, 2009; с. 18.
5. Nelson S., Chen E., Syniar G. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1997; 151 (6): 569–72.
6. Брыксина Е.Ю. Клинико-статистическая взаимосвязь неврологической патологии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде // Врач-аспирант. – 2014; 3.1 (64): 187–91.
7. Peter C., Sprodowski N., Bohnhorst B. et al. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship // Pediatrics. – 2002; 109 (1): 8–11.
8. Akinola E., Rosenkrantz T., 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.
9. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения / М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005; 368 с.
10. Патент РФ №2012112393/15, 02.04.2012. Почивалов А.В., Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Василенко Д.Ю. Способ прогнозирования тяжести течения бронхолегочной патологии на фоне гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких // Патент России №2480753, МПК G 01 N 33/483.

ROLE OF MICROASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS IN THE ETIOPATHOGENESIS AND PATHOMORPHISM OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

E. Bryksina, Candidate of Medical Sciences

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

A total of 373 neonatal infants on mechanical ventilation were examined. Microaspiration of gastric contents was established from the pepsin isolated from a tracheobronchial aspirate (TBA). In the children with microaspiration, the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in all degrees of gestational maturity were found to be higher and to increase in proportion to enhanced TBA pepsin activity and a shorter gestational period. In this patient category, a classic form of BPD prevailed in preterm infants, BPD was significantly more common than in the comparison group, and a follow-up study revealed a statistically significant number of cases of chronic bronchopulmonary disease developed by 3 years of life.

Key words: microaspiration, tracheobronchial aspirate, bronchopulmonary dysplasia.