



УДК: 616.223-007.17+616.33-07-092

## ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ПЕПСИНА В ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОМ АСПИРАТЕ У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

**Е.Ю. БРЫКСИНА**

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

*e-mail: Volkova\_Zhenya@list.ru*

У 373 детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде проводилось исследование трахеобронхиального аспирата (ТБА) с выделением пепсина и определением его активности по величине экстинкции. Установлено, что у доношенных детей и детей, рожденных в 37-35 неделе гестации, имело место нарастание экстинкции к 12-17 дням жизни с последующим снижением активности пепсина, тогда как пациенты, рожденные в сроке гестации 34 недели и менее, характеризовались прогрессирующим течением микроаспирации с максимальными значениями экстинкции в возрасте 24-28 дней жизни.

Ключевые слова: микроаспирация, трахеобронхиальный аспират, пепсин, экстинкция.

**Введение.** Совершенствование акушерско-гинекологической, неонатальной помощи и методов интенсивной терапии привело к повышению выживаемости детей с патологическим течением антенатального и перинатального периодов, в том числе, рожденных преждевременно. Одновременно со снижением летальности в данной группе пациентов отмечено нарастание заболеваемости с увеличением общего количества и тяжести течения различных нозологических форм. Среди них наибольшую статистическую и клиническую значимость имеет бронхолегочная патология. Учитывая структурно-функциональную взаимосвязь всех систем органов, актуальным является изучение степени влияния коморбидных состояний на тяжесть течения пульмонологической патологии в целях создания оптимального алгоритма комплексной терапии. Микроаспирация желудочного содержимого на фоне гастроэзофагеальной регургитации и несостоятельности защитных рефлекторных механизмов вследствие разнообразных негативных влияний, приводит к кислотно-пептическому и детергентному поражению ткани легких, ухудшая прогноз дальнейшего течения бронхолегочной патологии [1, 2].

**Целью исследования** явилось определение динамики изменения активности пепсина в трахеобронхиальном аспиrate у детей, получавших респираторную терапию в неонатальном периоде.

**Теоритический анализ.** В современной литературе желудочно-пищеводный рефлюкс рассматривается как физиологическое явление у большинства новорожденных детей, однако существует ряд патологических состояний, при которых регургитация желудочного содержимого систематически происходит выше дистального отдела пищевода с последующей микроаспирацией [3, 4]. В настоящее время нет четких объективных критериев дифференциальной диагностики между патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) и срыгиваниями. Как следствие, имеет место назначение терапии, несоответствующей истинной тяжести состояния, что приводит к хроническому течению заболевания, снижению качества жизни и, в последующем, к инвалидности.

Срыгивания у детей первых месяцев жизни считаются физиологическим явлением, в основе которого лежит незрелость мышечного слоя пищевода, расположение дистальной части пищевода выше диафрагмы, физиологическая незрелость кардиального сфинктера, преимущественно горизонтальное положение ребенка. Патологический ГЭР с микроаспирацией желудочного содержимого встречается у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, асфиксию, натальную травму шейного отдела позвоночника (нарушение микроциркуляции в области ядер блуждающего нерва, иннервирующего пищевод), а также имеющих лактазную недостаточность и генетическую детерминацию в развитии гастроинтестинальных дисфункций [2, 3, 4, 5].

Наибольшую предрасположенность к ГЭР имеют недоношенные и морфологически незрелые новорожденные с наличием высокого риска микроаспирации желудочного содержимого. Факторы, способствующие микроаспирации у детей данной группы включают: незрелость нижнего пищеводного сфинктера, малая емкость желудка, снижение моторики желудочно-кишечного тракта с задержкой эвакуации содержимого желудка, наличие назогастрального зонда в связи с незрелостью и дискоординацией рефлексов сосания и глотания, интубация, седация на фоне искусственной вентиляции легких [4, 5, 6].

Неврологическая патология гипоксического, ишемического, инфекционно-токсического и геморрагического генеза в комплексе с генетической предрасположенностью к развитию функциональной патологии гастроинтестинальной системы, гипоксическим и/или инфекционным поражением стенки желудочно-кишечного тракта, гестационной, морфофункциональной незрелостью сопровождается функциональным или органическим поражением рефлекторной дуги, ответственной за защитные реакции верхних или нижних дыхательных путей, препятствующих аспирации с угнетением глоточного и/или кашлевого рефлексов. Угнетение защитных рефлексов, препятствующих аспирации потенцируется седацией на фоне ИВЛ и интубацией трахеи. В комплекс факторов, способствующих микроаспирации желудочного содержимого, входит также зондовое кормление, в частности постоянно стоящий назо/орогастральный зонд [7, 8].

Повторные эпизоды микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких усугубляют повреждение легочной ткани гипероксией, баро- и волюмовоздействием, а также течением инфекционного процесса (пневмонией) [6, 9, 10].

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

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

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

Верификация микроаспирации желудочного содержимого проводилась посредством применения разработанного способа выделения пепсина в ТБА (патент № 2480753). Выделение пепсина осуществлялось методом гель-фильтрации на сефадексах, а активность пепсина определяли по Ансону и Мирскому в модификации М.П. Черникова по величине экстинкции (десятичный логарифм отношения интенсивности световых потоков до и после прохождения ими светопоглощающего слоя, прямо пропорциональна активности пепсина) – унифицированный метод, основанный на способности пепсина расщеплять белковую молекулу гемоглобина с освобождением тирозина и триптофана, не осаждаемых трихлоруксусной кислотой.

ТБА собирали через интубационную трубку, в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 часа после кормления. В эндотрахеальную трубку вводили теплый (33-35°C) физиологический раствор из расчета 0,5 мл\кг веса ребенка. Затем аспирировали трахеобронхиальное содержимое с помощью гибкого аспирационного катетера соответствующего номера в пластиковый 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 дни от момента госпитализации, в зависимости от продолжительности ИВЛ. Дети, в ТБА которых был выявлен пепсин, подразделялись на группы в зависимости от значений экстинкции, свидетельствующих об уровне активности пепсина.

Первую группу составили 44 ребенка (11,8%) с экстинкцией в ТБА от 0,3 до 0,8. В данную группу вошли 23 доношенных ребенка (подгруппа 1А) и 21 ребенок, рожденный преждевременно (подгруппа 1В) в 35-37 недель гестации.

Вторая группа была представлена 185 детьми (49,6%) с экстинкцией в ТБА от 0,8 до 1,2. Пациенты второй группы подразделялись на 77 доношенных детей (подгруппа 2А) и 108 недоношенных (подгруппа 2В) со сроками гестации при рождении 34-32 недели (56 детей) и 31-29 недель (52 ребенка).

Третья группа включала 47 младенцев (12,6%), родившихся преждевременно со сроком гестации менее 29 недель и экстинкцией от 1,2 до 1,7, что свидетельствовало наиболее выраженной микроаспирации желудочного содержимого на фоне слабой степени зрелости антирефлюксных, антиаспирационных механизмов и/или тяжелого поражения ЦНС гипоксического, геморрагического, травматического, токсического генеза.

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

**Результаты и их обсуждение.** В исследуемой совокупности детей (373 пациента) микроаспирация была выявлена в 74,0% случаев (276 пациентов).

Согласно полученным данным, в 1 и 3 дни исследования микроаспирация с выявлением пепсина в ТБА имела место 38,6% детей 1 группы. При этом основное количество детей с положительной реакцией на пепсин в ТБА приходилось на подгруппу 1В (27,3% из 38,6%). К 10-14 дням микроаспирация желудочного содержимого имела место у всех пациентов 1 группы. У длительно вентилирующихся пациентов, на 21 день исследования отмечено некоторое снижение количества случаев микроаспирации, достоверно более выраженное в подгруппе 1В, что очевидно, было связано с повышением зрелости антиаспирационных механизмов, восстановлением адекватной функциональной активности желудочно-кишечного тракта, с улучшением гастроинтестинальной моторики, снижением выраженности и уменьшением количества случаев микроаспирации (рис. 1).

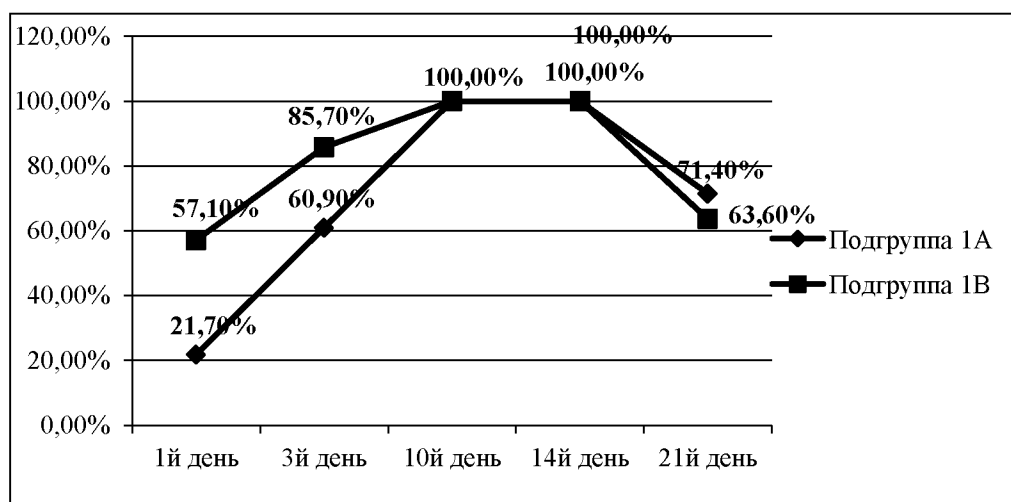


Рис. 1. Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого в 1 группе

Согласно полученным результатам, выделение пепсина в ТБА в 1 день исследования имело место у 49,1% детей 2 группы, с последующим нарастанием количества пациентов с положительной реакцией на пепсин в период с 3 до 10 день исследования в подгруппе 2А и в период с 1 до 3 день исследования в подгруппе 2В. В первый день исследования количество детей с микроаспирацией в обеих подгруппах не имело статистически значимого различия и составило 48,1% в подгруппе 2А и 49,1% в подгруппе 2В. Максимальное нарастание количества пациентов с микроаспирацией в подгруппах было отмечено в период с 3 по 10 дни исследования. Так, в подгруппе 2А к 10 дню исследования (средний возраст  $12,83 \pm 0,52$  дней) 100,0% пациентов имели микроаспирацию желудочного содержимого, а в подгруппе 2В пепсин в ТБА у всех детей определялся уже на 3 день исследования (средний возраст  $6,23 \pm 1,73$  дней). В период с 14 по 21 день исследования у доношенных пациентов 2 группы отмечался регресс количества детей с микроаспирацией, в результате чего концу 1 месяца жизни среди пациентов, длительно находящихся на ИВЛ, положительную реакцию на пепсин в ТБА имели 80,0%. Динамика соответствующих показателей в подгруппе 2В была иной: достигнув 100,0% случаев к 3 дню исследования, клинически значимый уровень экстинкции в ТБА продолжал сохраняться у 100,0% пациентов, находящихся на ИВЛ к 10 и 14 дням исследования с менее выраженным регрессом количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого (89,2%) к 21 дню исследования (в сравнении с подгруппой 2А) (рис. 2).

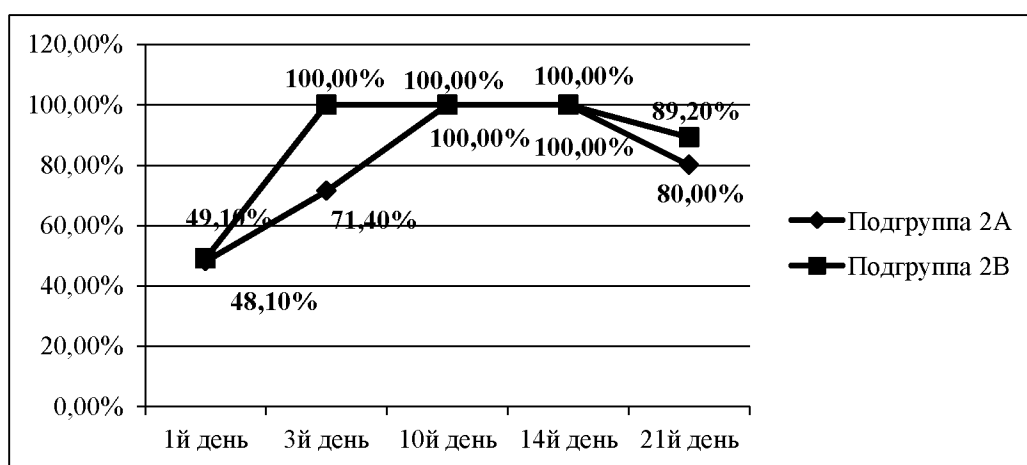


Рис. 2. Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого во 2 группе

Из всех детей, включенных в исследование, пациенты 3 группы отличались наиболее ранней положительной реакцией на пепсин в ТБА. В 1й день исследования клинически значимая активность пепсина в ТБА была зафиксирована у 68,1% детей. На 3 день исследования 100,0% пациентов 3 груп-

пы имели микроаспирацию желудочного содержимого, при этом регресса количества пациентов с положительной реакцией на пепсин в ТБА к концу первого месяца жизни (характерного для недоношенных детей 1 и 2 групп) в данной группе отмечено не было, что связано с выраженной гестационной незрелостью и неблагоприятным антенатальным фоном, приводящим к более медленным темпам становления функциональной активности желудочно-кишечного тракта и антирефлюксных механизмов (рис. 3).

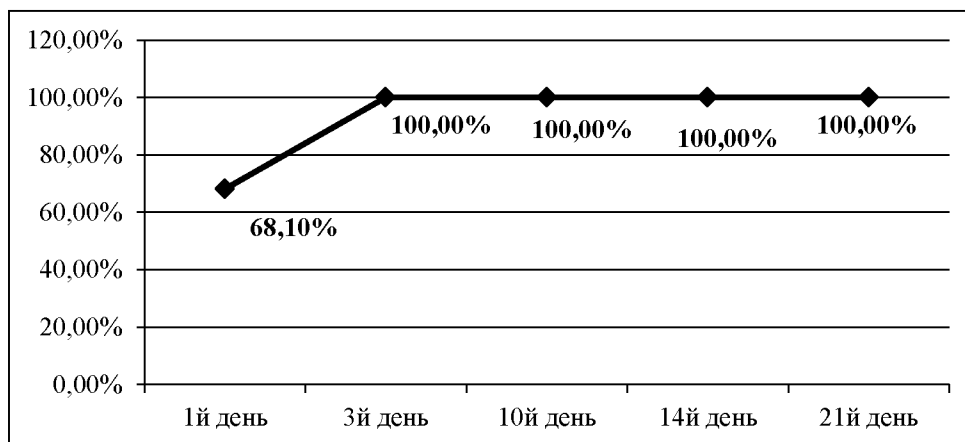


Рис. 3. Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого в 3 группе

Активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель (экстинкция 1,2-1,7). В подгруппах 1А, 1В и 2А отмечено волнообразное изменение активности пепсина в ТБА с нарастанием значений экстинкции, а следовательно, и выраженности микроаспирации к 10-14 дням исследования (что соответствует 12-17 дням жизни) с последующим снижением к 21 дню исследования (23-24 дня жизни). В подгруппе 2В и 3 группе микроаспирация желудочного содержимого имела прогрессирующий характер с максимальными значениями экстинкции на 21 день исследования. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [17], выявивших нарастание дисфункций верхних отделов желудочно-кишечного тракта на 3-4 неделе жизни у детей рожденных преждевременно, в частности, в связи с созреванием НПС на фоне нарушения его функциональной активности (таблица).

Таблица

**Динамика значений экстинкции у пациентов с микроаспирацией в 1, 3, 10, 14 и 21 дни исследования**

	1	3	10	14	21
	Дни исследования				
Подгруппа 1А	0,325±0,018	0,361±0,012	0,483±0,031	0,451±0,011	0,427±0,009*
Подгруппа 1В	0,394±0,027	0,419±0,015	0,539±0,024	0,516±0,014	0,431±0,015*
Подгруппа 2А	0,852±0,027	0,893±0,016	0,932±0,012	0,995±0,028	0,942±0,007
Подгруппа 2В	0,931±0,044	0,985±0,014	1,036±0,028	1,117±0,015	1,133±0,012
3 группа	1,263±0,027	1,275±0,031	1,517±0,046	1,592±0,018	1,647±0,022

Примечание: – различия между подгруппами статистически достоверны (p<0,05) за исключением отмеченного \*

**Выводы.** Таким образом, согласно вышеприведенным результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. Микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких имела место в 76,0% случаев, что свидетельствует о высокой статистической значимости данной патологии у данной категории пациентов.



2. Доношенные дети и дети, рожденные в сроке гестации 37-29 недель, характеризовались максимальным числом случаев микроаспирации желудочного содержимого в период с 10 по 14 дни жизни с последующим снижением данного показателя.

3. Пациенты, рожденные преждевременно, отличались более ранним нарастанием и менее выраженным регрессом количества случаев микроаспирации желудочного содержимого в сравнении с доношенными детьми.

4. Все дети, рожденные в сроке гестации менее 29 недель, начиная с 3 дня исследования и до конца первого месяца жизни, характеризовались наличием микроаспирации желудочного содержимого без регресса количества случаев данной патологии.

5. Активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.

6. Максимальные значения экстинкции в 1 и 2 группах исследования были отмечены в период с 10 по 14 дни исследования, тогда как в 3 группе наибольшая активность пепсина была зафиксирована на 21 день, что свидетельствовало о прогрессирующем характере микроаспирации желудочного содержимого у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.

### Литература

1. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция. В кн.: Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – М.: Союз педиатров России, 2009. – С. 39-42.
2. Ewer A.K. Gastric emptying and gastroesophageal reflux in preterm infants / A.K. Ewer, G.M. Durbin, M.E. Morgan, I.W. Booth // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1996. – V. 75(2). – P. 117-121.
3. Яцык Г. В., Беляева И. А. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных. Современные проблемы профилактической педиатрии: Матер. VIII конгресса педиатров России. М., 2003. – 440 с.
4. Fuloria M. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age / M. Fuloria, D. Hiatt, R.G. Dillard, T.M. O'Shea // *J. Perinatol.* – 2000. – V. 20 (4). – P. 235-239.
5. Akinola E. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease / E. Akinola, T.S. Rosenkrantz, M. Pappagallo, K. McKay, N. Hussain // *Am J. Perinatol.* – 2004. – V. 21 (2). – P. 57-62.
6. Nelson S.P. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey / S.P. Nelson, E.H. Chen, G.M. Syniar [et al] // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 1997. – V. 151 (6). – P. 569-572.
7. Беляева И.А. Дисфункции пищеварительного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральную ишемию: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 47 с.
8. Ратнер А.Ю. Роль позвоночной артерии в неврологии / А.Ю. Ратнер // *Детская неврология: Периодический сборник имени А.Ю. Ратнера* / под ред. О. И. Ефимова. – СПб, 1995. – С. 5-9.
9. Eid N.S. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants / N.S. Eid, R.W. Shepherd, M.A. Thomson // *Pediatr. Pulmonol.* – 1994. – V. 18. – № 1. – P. 3944.
10. Farhath S. Pepsin, a reliable marker of gastric aspiration, is frequently detected in tracheal aspirates from premature ventilated neonates: relationship with feeding and methylxanthine therapy / S. Farhath, Z.H. Aghai, T. Nakhla [et al] // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2006. – V. 43 (3). – P. 336-341.

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

**E.Y. BRYXINA**

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

*e-mail: Volkova\_Zhenya@list.ru*

Tracheobronchial aspirate of 373 children exposed to artificial pulmonary ventilation in neonatal period was examined with separation of pepsin and estimation of its potency according to extinction value. We identify that with full-term newborns and with newborns born in 37-35 weeks of gestation there was increase of extinction by 12-17 days followed by decrease of pepsin potency, while the patients born in gestation period of 34 weeks and less were characterized by progressive micro-aspiration with maximum values of extinction at the age of 24-28 days.

Keywords: micro-aspiration, tracheobronchial aspirate, pepsin, extinction.