

ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ – ФИЛИАЛ РОССИЙСКОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Смирнов

Олег Геннадьевич

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО КОРМЛЕНИЯ ПОСРЕДСТВОМ  
УСТАНОВКИ ТРАНСПИЛОРИЧЕСКОГО ЗОНДА У НЕДОНОШЕННЫХ  
ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Горбачёв В.И.

Иркутск

2024

## СОДЕРЖАНИЕ

Общая характеристика работы .....	4
Глава 1. Литературный обзор .....	12
1.1 Риск инфекции дыхательных путей у недоношенных детей .....	12
1.2 Особенности желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей.....	15
1.3 Гастроэзофагеальный рефлюкс .....	21
1.4 Преимущества энтерального питания .....	24
1.5 Транспилорическое питание .....	32
Глава 2. Материалы и методы исследования .....	35
2.1 Характеристика пациентов .....	35
2.2 Оценка тяжести состояния при поступлении .....	39
2.3 Критерии диагностики пневмонии и гастроэзофагеального рефлюкса.....	41
2.4 Методика проведения респираторной терапии и мониторинг .....	42
2.5 Оценка показателей кислотно-щелочного состояния и газового состава крови .....	42
2.6 Антибактериальная терапия и микробиологический контроль .....	43
2.7 Зонды, используемые для кормления .....	43
2.8 Методика установки транспилорического зонда под контролем УЗИ .....	43
2.9 Энтеральное кормление .....	47
2.10 Критерии оценки эффективности энтерального питания .....	48
2.11 Способ взвешивания .....	48
2.12 Метод статистической обработки результатов .....	48
Глава 3. Первый этап: ретроспективный анализ .....	49
3.1 Частота гастроэзофагеального рефлюкса .....	49
3.2 Прибавка веса .....	50
3.3 Длительность пребывания в ПИТиР .....	52
3.4 Биохимические показатели .....	55

Глава 4. Оценка эффективности транспилорического кормления у недоношенных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких, в сравнении с гастральным кормлением .....	59
4.1 Изменение клинических показателей .....	59
4.1.1 Динамика $FiO_2$ и длительность ИВЛ .....	59
4.1.2 Увеличение массы тела .....	61
4.1.3 Инотропная поддержка .....	62
4.1.4 Длительность пребывания в стационаре .....	64
4.2 Лабораторные изменения .....	65
4.2.1 Динамика показателей газового состава и кислотно-щелочного состояния крови .....	65
4.2.2 Лабораторные изменения в общем анализе крови .....	67
4.2.3 Лабораторные изменения в биохимическом анализе крови.....	70
Глава 5. «Слепой» метод установки транспилорического зонда в сравнении с ультразвуковым контролем.....	75
5.1 Описание методов установки .....	75
5.2 Частота успешной установки зонда .....	76
5.3 Количество попыток .....	76
5.4 Продолжительность установки .....	77
5.5 Сравнение ультразвукового метода контроля с рентгенологическим методом контроля позиции зонда .....	77
5.6 Анализ лучевой нагрузки .....	77
Заключение .....	79
Выводы .....	85
Практические рекомендации .....	86
Перспективы дальнейшей разработки темы .....	88
Список условных обозначений.....	89
Список литературы .....	90

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Недоношенность является непосредственной причиной ранней неонатальной заболеваемости и смертности [1; 5; 7]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 15 миллионов детей рождаются преждевременно. В Российской Федерации наиболее частой причиной ранней неонатальной смертности являются респираторные нарушения, составившие 40,2% от общего числа умерших новорожденных в 2020 г. [2; 5] Как правило, наиболее распространенным тяжелым осложнением респираторной патологии и проводимой респираторной терапии является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Общая частота БЛД у детей, родившихся на сроке до 28 недель гестации, составляет около 30–68% [75; 94; 117]. Среди постнатальных факторов питание играет центральную роль в росте и восстановлении паренхимы легких [67]. Недавнее исследование Milanesi et al. (2021) показало, что недоношенные дети, у которых развилась БЛД, по сравнению с теми, у кого не было БЛД, получали соотношение энергии/белка ниже рекомендуемого. Недоношенные дети с БЛД чаще подвергаются риску респираторных инфекций, в том числе заболеваний нижних дыхательных путей [66]. В одном исследовании, опубликованном в 2019 г., указано, что дети, рожденные с очень низкой массой тела, имели значительно более высокий риск повторной госпитализации в отделение интенсивной терапии в связи с дыхательной недостаточностью [145]. Это подтверждается и другими исследованиями, в которых установлено, что две трети повторных госпитализаций недоношенных детей были вызваны заболеваниями органов дыхания [124].

Анализ литературы показывает, что неадекватный постнатальный рост недоношенных новорожденных может иметь пагубное «программирующее» воздействие на здоровье, аналогичное влиянию задержки внутриутробного развития у доношенных новорожденных, происходящему в тот же период развития. Раннее кормление в настоящее время рассматривается как важный

терапевтический инструмент, который может оказать благотворное влияние на исход заболевания [7; 25; 36].

У недоношенных детей, как правило, возникают проблемы с кормлением, при которых ребенок имеет высокие потребности в энергии, но не имеет возможностей ее получения [7; 14]. Однако одним из факторов, способствующих возникновению проблем с питанием, является дисфункция системы пищеварения у недоношенных детей, что ограничивает возможность использования энтерального питания. По сравнению с доношенными детьми у недоношенных детей наблюдаются пониженная пищеварительная и всасывающая способность желудочно-кишечного тракта, более длительное время опорожнения желудка [131].

Также распространенной проблемой у недоношенных детей является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Предрасполагающими факторами являются положение тела ребенка – лежа на спине, что способствует миграции жидкого желудочного содержимого через более свободный желудочно-пищеводный переход, незрелая моторика пищевода и задержка опорожнения желудка. Все это приводит к увеличению времени, в течение которого может возникнуть рефлюкс. Нижний сфинктер пищевода короче, чем у взрослых, лежит выше, а не ниже пищеводного отверстия диафрагмы и является плохим барьером для рефлюкса желудочного содержимого [82; 88; 108]. Доказано, что новорожденные с диагнозом ГЭР подлежат более длительному пребыванию в стационаре и более высоким затратам на лечение, чем младенцы без ГЭР [88], что делает это клинически важным событием в отделении интенсивной терапии.

Ряд исследований показал, что эффективность транспилорического кормления сопоставима с оперативной фундопликацией [39]. Сепсис – одно из угрожающих жизни состояний у новорожденных детей [4; 6]. В исследовании Гизатуллина Р.Х. и др. (2015) продемонстрировано, что транспилорическое кормление также имеет определённые преимущества у новорожденных с течением сепсиса. Транспилорическое кормление снижает частоту апноэ и улучшает оксигенацию по сравнению с желудочным кормлением [140; 141; 143].

Использование транспилорического кормления сводит к минимуму риск аспирации и безопасно для недоношенных детей [90].

Исходя из вышеизложенного, транспилорическое кормление должно быть использовано у недоношенных детей в критическом состоянии. Однако установка зонда «вслепую» может иметь определенные сложности.

### **Степень разработанности темы**

Как известно, питание через желудочный зонд не всегда хорошо переносится тяжелобольными пациентами [36]. Когда усвоение энтерального кормления затруднено, врачи, как правило, отдают предпочтение парентеральному питанию. Хотя парентеральное питание является жизненно важным методом лечения пациентов с энтеральной недостаточностью, его применение может быть связано с метаболическими, инфекционными и ятрогенными осложнениями. Тотальное поражение печени, связанное с парентеральным питанием, развивается у 40–60% детей грудного возраста, нуждающихся в длительном парентеральном питании из-за энтеральной недостаточности.

Типичными осложнениями парентерального питания являются холестаз, желчнокаменная болезнь, стеатоз, стеатогепатит и остеопения у большого числа детей, получающих полное парентеральное питание [68]. Известно, что его патогенез многофакторный и связан с недоношенностью, ОНМТ при рождении и длительностью внутривенного кормления. Отсутствие энтерального питания приводит к снижению секреции кишечных гормонов, уменьшению оттока желчи и ее застою, что является важным механизмом возникновения и развития холестаза и желчнокаменной болезни [9; 42].

Однако установка транспилорического зонда является сложной манипуляцией, сопряженной с высоким риском неудач при «слепом» размещении. Введение прикроватного желудочного зонда проще, чем «слепое» введение транспилорического зонда [64]. В одном исследовании, проведенном в 2020 г., успешное «слепое» введение зонда за пределы привратника наблюдалось

в 55,6% случаев. При этом медиана времени от принятия решения об установке зонда до начала энтерального питания составила 25 ч. [13]. Эндоскопическая установка ТПЗ для энтерального питания не всегда возможна у недоношенных детей с ОНМТ, кроме того, она связана с определенным риском осложнений [36]. Медикаментозное стимулирование для облегчения процесса постановки зонда не обосновано с юридической точки зрения, так как применяемые препараты не разрешены для использования у новорожденных детей. Также сообщалось о методах, требующих использования специальных зондов для кормления или вспомогательных приспособлений, таких как электромагнитные устройства с показателями успешности более 80% [142]. Тем не менее, продолжаются поиски недорогого, эффективного и широко применяемого решения для введения транспилорического зонда с высокой точностью при одновременном снижении потребности в лучевом воздействии или специализированных методах. Обзор существующей литературы также приводит к многочисленным публикациям, в которых описывается подтверждение позиции назогастральных зондов с помощью УЗИ [146]. Меньше литературы по применению ультразвука для подтверждения установки транспилорического зонда [147]. Потенциал легкодоступного, неинвазивного подхода установки ТПЗ у недоношенных детей остается привлекательным.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела, нуждающихся в инвазивной искусственной вентиляции легких, путём применения транспилорического питания.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать частоту развития гастроэзофагеального рефлюкса у недоношенных детей с пневмонией на искусственной вентиляции легких.
2. Оценить эффективность гастрального кормления антирефлюксной смесью у недоношенных детей на ИВЛ при наличии гастроэзофагеального рефлюкса.

3. Разработать технологию установки транспилорического зонда под контролем УЗИ у недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела.
4. Оценить эффективность и безопасность методики установки транспилорического зонда под контролем УЗИ.
5. Проанализировать клинико-лабораторные показатели у недоношенных детей с пневмонией на искусственной вентиляции при разных вариантах кормления.
6. Оценить эффективность лечения у недоношенных детей с пневмонией на искусственной вентиляции легких с применением алгоритма ТПК.

### **Научная новизна**

Доказана низкая эффективность гастрального кормления недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела, пневмонией, проведением искусственной вентиляции легких при терапии ГЭР антирефлюксной смесью. Разработана и впервые применена методика установки ТПЗ под ультразвуковым контролем, позволяющая снизить травматичность вмешательства и уменьшить лучевую нагрузку на ребенка.

Разработана и впервые применена новая тактика транспилорического кормления недоношенных детей с ГЭР. Доказана клиническая эффективность ТПК недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела, пневмонией и проведением искусственной вентиляции легких.

### **Практическая значимость**

Практическая значимость проведения работы заключается в том, что в настоящее время врачи отделения интенсивной терапии склонны отдавать предпочтение парентеральному питанию при возникновении проблем с энтеральным кормлением.

Разработанный алгоритм транспилорического кормления продемонстрировал более высокую клиническую эффективность: способствует



оптимизации весовых показателей, показателей гомеостаза и более эффективной активизации пациента.

Доказано, что использование такого алгоритма способствует оптимизации весовых показателей ребенка, показателей гомеостаза, способствует более быстрому снижению уровня лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле, ранней активизации пациента, снижению длительности искусственной вентиляции легких, времени пребывания пациентов в стационаре, продолжительности инфузии кардиотонических препаратов.

### **Методология и методы исследования**

Работа проведена в дизайне ретроспективно-проспективного исследования. В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Было проведено проспективное лонгитудинальное исследование без рандомизации пациентов. Исследуемые клинические группы были сформированы по принципу однотипности алгоритма диагностики, выставленного диагноза и проводимого лечения.

В ходе исследования все пациенты были разделены на две группы. Первая группа (клинического сравнения) включала 25 пациентов, которые при возникновении клинических проявлений ГЭР получали кормление через гастральный зонд (консервативная антирефлюксная терапия). Вторая группа (основная, 39 пациентов), у которой при возникновении клинических проявлений ГЭР при кормлении через гастральный зонд (смесь PreNAN® Nestle) устанавливали транспилорический зонд под контролем УЗИ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Проведение консервативной антирефлюксной терапии при гастральном кормлении у недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела с пневмонией на искусственной вентиляции легких не обеспечивает достаточную эффективность питания ребенка.

2. Предложенная технология постановки ТПЗ под контролем УЗИ снижает время его установки, позволяет визуализировать зонд в режиме реального времени, увеличить частоту успешной установки и исключить дополнительную рентгенологическую нагрузку.
3. Применение предложенного алгоритма транспилорического кормления способствует улучшению клинико-лабораторных показателей и обладает высокой клинической эффективностью.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертационного исследования доложены 18 мая 2022 г. на XIX Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», посвященной 80-летию со дня рождения профессора Николая Марковича Федоровского (представлен очный доклад на секции молодых учёных). Постерный очный доклад 15 октября 2023 г. представлен на Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) XXI Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург).

### **Внедрение результатов работы**

Транспилорическое кормление у недоношенных детей с пневмонией на искусственной вентиляции легких применяется при лечении больных в ОАРИТ №2 ОГАУЗ ГИМДКБ, а также в ОГБУЗ ОПЦ ОАРИТ №7 г. Иркутска. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии Иркутской государственной академии последипломного образования.

### **Публикации**

По материалам выполненного диссертационного исследования были опубликованы четыре печатные работы, две из которых представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них две публикации индексируются в реферативной базе данных Scopus.

### **Личный вклад автора**

Автором разработаны методологические принципы, выполнен сбор и анализ материала. Автор лично проводил постановку зонда и ультразвуковой контроль у исследуемых пациентов. Диссертант самостоятельно систематизировал результаты исследования и провел статистическую обработку данных.

### **Структура диссертации**

Диссертационное исследование представлено в виде 106 страниц печатного текста и включает следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, раздел, посвященный обсуждению полученных результатов, а также выводы, заключение и список использованной литературы. Работа проиллюстрирована 5 таблицами и 20 рисунками. Библиографический список представлен 153 источниками, из них 12 – отечественных, 141 – зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

#### 1.1 Риск инфекции дыхательных путей у недоношенных детей

Как правило, «бывшие» недоношенные дети подвергаются риску респираторных инфекций в первые годы жизни. В исследовании, опубликованном в 2003 г., сообщалось, что дети с НМТ при рождении имели более высокий уровень риска повторной госпитализации, чем дети, масса тела которых была более 2,499 кг. Наиболее частой причиной повторной госпитализации у этой группы больных (55–69%) были заболевания органов дыхания [10; 43]. Этот факт подтверждается и другими исследованиями, в которых установлено, что две трети повторных госпитализаций недоношенных детей были вызваны заболеваниями органов дыхания [11; 12; 78]. Тенденция к более высоким показателям повторной госпитализации по поводу респираторных инфекций сохраняется у этой категории детей до 8–10 лет.

Продолжительность искусственной вентиляции легких и масса тела при рождении, по-видимому, являются предикторами респираторной инфекции у недоношенных детей. В исследовании, опубликованном в 2018 г., Мак Бин и его коллеги выделили три группы, связанные с более низким риском заражения респираторных инфекций: у 48% новорожденных, получавших искусственную вентиляцию легких менее 5 дней, в течение первого года развивалась инфекция нижних дыхательных путей. Процент пациентов, кто был на ИВЛ более 5 дней (с массой тела при рождении более 882 г) и у кого в течение первого года развивалась инфекция нижних дыхательных путей, был 65%. Процент пациентов, кто был на ИВЛ более 5 дней (с аналогичной массой тела), имели инфекцию нижних дыхательных путей в 100% случаев в течение первого года [113].

За большинство респираторных инфекций у «бывших» недоношенных детей ответственны два возбудителя: респираторно-синцитиальный вирус и риновирус. Исследование, проведенное в Аргентине, показало, что у 65% новорожденных с ОНМТ при рождении, которые были повторно

госпитализированы, развились респираторные инфекции, вызванные риновирусами. В том же исследовании у 40% детей с бронхиолитом была риновирусная инфекция и только у 7% – респираторно-синцитиальная инфекция. Младенцы с бронхолегочной дисплазией подвергаются более высокому риску повторных респираторных инфекций [148, 133].

Иммунологические исследования показали, что риновирусная инфекция в разной степени поражает дыхательные пути. Так, после заражения у недоношенных детей наблюдалось увеличение продукции Th2: IL-4 и IL-13, Th17: IL-17, респираторного фактора роста, трансформирующего фактора роста  $\alpha$ . Соотношения других факторов также были изменены (снижены соотношения металлопротеиназы-9 и тканевых ингибиторов металлопротеиназ) [125]. Значение этих результатов не до конца понятно, но аномалии факторов ремоделирования дыхательных путей, участвующих в апоптозе, заживлении, фиброзе и других процессах, могут играть роль в возникновении заболеваний дыхательных путей у этой группы детей. Кроме того, другое исследование показало повышенную секрецию цитокинов во время инфекции у глубоко недоношенных детей (по данным авторов, срок беременности <32 недель). По данным цитируемой литературы, недоношенные дети с повышенной секрецией цитокинов Th2 и Th17 в дыхательных путях имели более высокую заболеваемость инфекциями дыхательных путей в течение первых двух лет жизни. Недоношенные новорожденные с более высокими уровнями IL4 в носоглотке во время риновирусной инфекции в восемь раз чаще попадали в отделение интенсивной терапии в течение первых двух лет жизни. Высокий уровень IL17, индуцированный риновирусом, также был связан с 5-кратным увеличением вероятности поступления детей в отделение интенсивной терапии в раннем возрасте [22].

Другой обзор, опубликованный в 2018 г., имеет более комплексный подход, рассматривающий патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между недоношенностью и гиперреактивностью бронхов. Таким образом, были сформулированы два сценария патофизиологического механизма.

Классический «сценарий структурного заболевания» рассматривается как прямое последствие травмы, связанной с детским респираторным дистресс-синдромом и бронхолегочной дисплазией. В этом случае гипероксия и вызванные вентиляцией изменения эластичности приводят к потере эластической тяги и дефициту антагонизма к бронхоспазмам. Клиническая картина, обусловленная этим механизмом, отличается от типичной астмы отсутствием эозинофильного ответа и меньшей чувствительностью к бронходилататорам. Второй «сценарий активного заболевания» остается спорным, и необходимы дополнительные данные, связывающие гиперреактивность бронхов с маркерами воспаления дыхательных путей. Симптомы эозинофилии, характерные для бронхиальной астмы, отсутствовали. Недавно воспаление нейтрофильного типа было описано как связь между недоношенностью и развитием хронической обструктивной болезни легких в более позднем возрасте [27].

Созревание иммунной системы плода — очень сложный процесс, который меняется в условиях преждевременных родов. В одном проспективном исследовании группа иммунологов обратила внимание на несколько факторов, которые изменяют воспалительную реакцию у недоношенных детей [15; 16; 23; 100]. Вскоре после рождения недоношенные новорожденные генерируют большое количество В-клеток, но вырабатываемые ими IgG и IgA сохраняют фетусоподобные характеристики, такие как низкая выработка антител и низкое сродство к антигену, наблюдаемое в ответах на вакцинацию. Кроме того, в третьем триместре беременности у матери нет пассивного иммунитета за счет антител, передающихся через плаценту, а у младенцев с ОНМТ при рождении уровень материнских антител составляет лишь 10–20% от уровня доношенных новорожденных. Помимо снижения иммунной защиты у детей, по-видимому, существует более сложная связь с идиотипическим контролем рецепторов В- и Т-клеток, которые способствуют адаптивным иммунным ответам [116].

## 1.2 Особенности желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей

Роды, происходящие между 22 и 37 неделями, считаются преждевременными. Преждевременные роды являются основной причиной детской заболеваемости и смертности. Анализ литературы показывает, что 5% родов происходят на сроке беременности менее 28 недель, 15% родов – на сроке 28–31 недели, 20% – на сроке 32–33 недели, а большинство преждевременных родов происходят в сроке гестации 34–37 недель. Хотя перинатальная младенческая смертность резко снизилась за последнее десятилетие, преждевременные роды способствуют высокой перинатальной и младенческой смертности. Недоношенные дети имеют незрелость морфологии и функции тканей органов и более восприимчивы ко многим негативным факторам, что приводит к увеличению краткосрочной и долгосрочной заболеваемости.

Желудочно-кишечный тракт человека является одним из органов с наибольшей площадью поверхности в организме человека. С 5-й по 40-ю неделю беременности размеры кишечника увеличиваются примерно в тысячу раз [93]. Данные аутопсии показали, что пренатальная длина кишечника была следующей: 125 см на сроке 20 недель, 200 см – на сроке 30 недель и 275 см – у доношенных детей [150]. С учетом ворсинок и микроворсинок у взрослого человека расчетная площадь поверхности составляет 200 квадратных метров. Эта поверхность играет ключевую роль в пищеварении и всасывании, так как вступает в контакт с пищей, микроорганизмами и другими потенциальными антигенами [93]. Толстый кишечник имеет длину примерно 0,6 м у доношенных детей и увеличивается до 1,5 м в зрелом возрасте [93].

Созревание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у доношенных и недоношенных детей представляет собой область большого интереса с теоретической и практической точки зрения. Особенно у недоношенных детей на сроке менее 28 недель гестационного возраста (ГВ) роды представляют собой чрезвычайную ситуацию с питанием, при которой ребенок имеет высокие и труднореализуемые потребности в питании [14]. Одним из факторов, способствующих возникновению проблем с питанием, является относительное

недоразвитие желудочно-кишечного тракта у недоношенных детей, что ограничивает их в возможности использования энтерального кормления. По сравнению с детьми, рожденными в срок (доношенными), у недоношенных детей наблюдаются пониженная пищеварительная и всасывающая способность желудочно-кишечного тракта, более длительное время опорожнения желудка и ограниченная дефекация [131]. Эти особенности затрудняют процесс всасывания пероральных препаратов у недоношенных детей [105].

Такие факторы как ранний послеродовой стресс, изменения в микробиоте, вызванные инфекцией, или раннее применение антимикробных препаратов в отделении интенсивной терапии новорожденных, приводят к нарушению перистальтики кишечника. Гипофункция кишечника — это основной фактор, определяющий пищевую непереносимость, что является серьезной проблемой в интенсивной терапии новорожденных.

Новорожденным необходима структурная и функциональная зрелость желудочно-кишечного тракта для того, чтобы «усваивать» питательные вещества из грудного молока и молозива. Нормальная функция кишечника включает скоординированное сосание и глотание, адекватный тонус пищеводного сфинктера, адекватное опорожнение желудка и перистальтику кишечника. Пятьдесят процентов недоношенных детей не усваивают «полноценное» энтеральное питание и страдают от гастроэзофагеального рефлюкса, задержки опорожнения желудка, длительного времени прохождения кишечного содержимого, вздутия живота и задержки отхождения мекония [47]. Онтогенез плода и ранняя неонатальная адаптация моторики и барьерной функции слизистой кишечника человека изучены слабо [26; 81; 103].

Желудочно-кишечный тракт состоит из структур, каждая из которых выполняет дискретные функции, критически важные для здоровья ребенка. Помимо пищеварения и всасывания, кишечный тракт выполняет эндокринную, экзокринную и иммунологическую функции [102].

Движения желудочно-кишечного тракта различны для каждого отдела [98]. В литературе имеется ряд исследований моторики желудочно-кишечного тракта у



недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными новорожденными, характеризующейся нарушением электрической активности и опорожнения желудка. Моторика желудка у недоношенных детей плохо организована, а перистальтические волны увеличиваются с увеличением гестационного возраста. В частности, это актуально для недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–32 недели. Недоношенные дети в возрасте от 32 до 36 недель демонстрировали паттерны электрической активности желудка и опорожнения, более близкие к доношенным новорожденным. Перистальтика желудка определяется миоэлектрической активностью, которая складывается из ритмичных трансмембранных изменений потенциала, называемых медленными волнами, которые не зависят от наличия двигательной активности [77]. Эти волны, которые медленно проходят через желудочно-кишечный тракт, представляют собой определяемые моторные миграционные комплексы (ММК) и происходят каждые 2–4 ч. [63] Первоначально ММК вырабатывается импульсивно со стороны блуждающего нерва, что сопровождается высвобождением мотилина в двенадцатиперстной кишке. С другой стороны, их распределение координируется кишечными нейронами. Физические сокращения связаны с другим типом электрической активности, называемой электрореактивной активностью, которая характеризуется всплесками, накладываемыми на медленные желудочные волны. Формирование электрической активности происходит в проекции большой кривизны проксимального отдела желудка, откуда медленные волны распространяются к привратнику [63].

Перистальтические волны возникают в различных отделах желудка. В проксимальном отделе желудка происходит рецептивная релаксация и кондиционирование, опосредованное нейронами ствола мозга через блуждающий нерв. Дистальный отдел желудка демонстрирует различные модели моторики во время кормления и натошак.

Двигательная активность кишечника также коррелирует с гестационным возрастом и моторным развитием младенца. В частности, частота дуоденальных

сокращений и пиковое внутрипросветное давление двенадцатиперстной кишки у недоношенных и доношенных детей различны [17]. Кластерные фазовые сокращения встречаются чаще, но имеют меньшую продолжительность и амплитуду. Дуоденальные кластеры встречаются реже, а антродуоденальная координация более незрелая у недоношенных новорожденных [17]. В литературе имеются данные, описывающие влияние медиаторов воспаления на моторику желудочно-кишечного тракта [137].

Источники белка для доношенных и недоношенных детей состоят из двух основных компонентов – сыворотки и казеина. Переваривание сывороточных белков и казеина начинается в желудке. Соляная кислота секретируется париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Париетальные клетки формируются ближе к концу первого триместра беременности и активно секретируют соляную кислоту во втором триместре. Производство соляной кислоты у недоношенных детей ограничено по сравнению с доношенными детьми. В течение первых двух месяцев жизни выработка соляной кислоты удваивается. На 17–18 неделе в желудке плода обнаруживается пепсиноген. Активность пепсина соответствует степени зрелости ребенка после рождения [34].

Кроме того, к ферментам, участвующим в переваривании белков, относятся химотрипсиноген, трипсиноген, карбоксипептидаза. Все ферменты вырабатываются в поджелудочной железе и являются зимогенами, для активации которых требуется энтерокиназа, вырабатываемая эпителиальными клетками верхних отделов кишечника. К 24 неделе активность фетальной энтерокиназы достигает 25% уровня детей старшего возраста [35]. Эти ферменты расщепляют более крупные молекулы белков на дипептиды, олигопептиды и свободные аминокислоты. Всасывание аминокислот происходит в эпителиальных клетках тонкого кишечника с помощью различных транспортных механизмов. У недоношенных детей существуют ограничения этих процессов [115]. В связи с этим возникает вопрос о том, лучше ли переносятся смеси белковых гидролизатов и, таким образом, обеспечивают ли они оптимальное питание для недоношенных

детей. Одно исследование показало, что младенцы, получавшие смесь с гидролизованным белком, имели лучшую переносимость кормления и более короткое время для достижения полного объема кормления по сравнению с младенцами, получавшими стандартную смесь [38].

Амилазы слюны и поджелудочной железы участвуют в просветном переваривании сложных сахаров. Затем расщепление на олигосахариды дополняется абсорбционным гидролизом в моносахариды на эпителиальной поверхности ферментами, которые включают лактазу, сахаразу, мальтазу, изомальтазу и глюкоамилазу. Было показано, что сахараза, мальтаза и изомальтаза полностью активны у недоношенных детей. Активность лактазы, которая гидролизует лактозу, являющуюся наиболее распространенным дисахаридом, в глюкозу и галактозу, у недоношенных детей низкая [35]. Из-за нарушения координации сосания и глотания для проведения энтерального кормления многим недоношенным детям требуется использование зондов для кормления. Введение молочной смеси через питательный зонд препятствует взаимодействию с амилазой слюны. Микробная ферментация непереваренных углеводов приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот, которые впоследствии усваиваются. Короткоцепочечные жирные кислоты могут быть использованы в качестве источников энергии [83; 92]. Лактоза особенно интересна с этой точки зрения, поскольку является основным источником углеводов в молоке. Непереносимость лактозы редко встречается в популяции недоношенных детей. Большая часть лактазной активности обнаруживается в средней и верхней части ворсинок, в то время как сахараза, мальтаза и глюкоамилаза обнаруживаются в середине ворсинок [34]. Во время повреждения слизистой оболочки кишечника богатые лактазой клетки на кончике ворсинок повреждаются первыми, процесс восстановления происходит в результате миграции клеток из крипты в кончик ворсинок.

Инсулин – пептидный гормон, который выполняет чрезвычайно важную роль в развитии и созревании кишечника плода и новорожденного. Стало известно, что амниотическая жидкость кроме белков, жиров, углеводов,

электролитов, Ig также содержат факторы роста. Инсулин можно обнаружить в амниотической жидкости плода примерно на 26 неделе беременности. После завершения процесса ороговения кожи. Амниотическая жидкость – основной источник инсулина, оказывающего влияние на ЖКТ плода и играющего важную роль в его развитии. Преждевременные роды резко прерывают эти жизненно важные процессы жизни плода, а также местное действие инсулина на желудочно-кишечный тракт, что приводит к пагубным последствиям. Было показано, что пероральный инсулин, вводимый недоношенным новорожденным в течение 28 дней после родов, эффективно удваивает активность лактазы [72].

Триглицериды составляют половину небелковой энергии грудного молока и молочной смеси. Переваривание триглицеридов представляет собой эмульгирование желчных кислот с образованием более мелких капель триглицеридов, что приводит к увеличению площади поверхности для контакта и взаимодействия с липазой. Липаза гидролизует длинноцепочечные триглицериды до моноглицеридов и свободных жирных кислот, которые затем всасываются кишечным эпителием. Одной из наиболее важных липаз является липаза поджелудочной железы. Абсорбированные свободные жирные кислоты и 2-моноглицериды реэтерифицируются в энтероцитах и впоследствии превращаются в хиломикроны, которые транспортируются из базальной части клеток в кровоток через грудной проток. Переваривание и всасывание триглицеридов со средней длиной цепи менее сложны, чем у триглицеридов с длинной цепью. Они не требуют эмульгирования желчных кислот, абсорбируются энтероцитами без реэтерификации и попадают непосредственно в портальную систему. Лингвальная липаза секретируется железами у основания языка, и ее активность при рождении низкая у младенцев на 26 неделе беременности, но достигает максимума на 30–32 неделе [35]. Другое ограничение переваривания жиров связано с желчными кислотами, которые синтезируются печенью и выводятся через желчные пути. Реабсорбция желчи в подвздошной кишке также снижена у недоношенных детей по сравнению с доношенными, что приводит к менее эффективному перевариванию липидов. [35].

### 1.3 Гастроэзофагеальный рефлюкс

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) очень часто встречается у недоношенных детей. Недавнее исследование подтвердило, что ГЭР встречается у пятидесяти процентов детей в возрасте до двух месяцев жизни [82; 127]. Так, у недоношенных детей, рожденных до 34 недели гестации, гастроэзофагеальный рефлюкс возникает в 22% случаев [84].

Прежде всего, ГЭР у недоношенных детей следует рассматривать как патологическое состояние, которому способствуют анатомо-физиологические особенности. Так, положение тела ребенка – лежа на спине является предрасполагающим фактором для ГЭР, поскольку способствует миграции жидкого желудочного содержимого через более свободный желудочно-пищеводный переход. Незрелая моторика пищевода и задержка в опорожнении желудка приводят к увеличению времени, в течение которого может возникнуть рефлюкс. Нижний сфинктер пищевода короче, чем у взрослых, лежит выше, а не ниже пищеводного отверстия диафрагмы, что является плохим барьером для рефлюкса желудочного содержимого [82]. В течение первых 6–12 месяцев после рождения по мере удлинения пищевода нижний сфинктер пищевода перемещается глубже в брюшную полость, тем самым повышая барьерную функцию. Более того, «дозревание» нижнего пищеводного сфинктера после рождения приводит к уменьшению транзиторных релаксаций НПС [32; 82; 95].

Важным фактором, способствующим развитию ГЭР, является характер вскармливания, что приводит к увеличению частоты срыгиваний. Диета новорожденных и грудных детей преимущественно жидкая, а жидкая консистенция молочной смеси/грудного молока способствует развитию рефлюкса. Поскольку для нормального роста новорожденному требуется больше потребления калорий на килограмм массы тела в сутки, он должен потреблять больше еды, чем взрослые и дети старшего возраста. Потребность в калориях может оказывать сильное давление на желудок. Рефлюкс является следствием снижения тонуса желудка, поскольку соотношение объема желудка к объему пищевода у младенцев больше, чем у детей старшего возраста [48].

Есть некоторые подтверждающие доказательства того, что задержка опорожнения желудка вызывает вздутие живота, что приводит к еще большему расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и рефлюксу [95]. Другие полученные данные свидетельствуют о том, что ГЭР является результатом дисфункции НПС, а не задержки опорожнения желудка [51].

Существует также и влияние внешних факторов, которые способствуют развитию рефлюкса у детей раннего возраста. Кофеин и/или теофиллин, часто используемые в лечении апноэ у недоношенных детей, имеют явные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Исследования показали, что эти препараты вызывают расслабление гладких мышц, усиление желудочной секреции и повышение внутрижелудочного давления. Это может быть связано с увеличением эпизодов ГЭР. Недавний ретроспективный анализ показал линейную зависимость между использованием антенатальных стероидов, таких как дексаметазон, и ГЭР [129]. Исследователи полагают, что дородовое применение стероидов может нарушить нормальное развитие нейронов пищеводного сфинктера, тем самым увеличивая риск ГЭР у детей [32]. Зонд обычно используют для кормления детей, у которых ослаблены или отсутствуют глотательные и сосательные рефлекссы. Однако литературные данные, свидетельствующие о повышении эпизодов ГЭР при стоянии оро- или назогастрального зонда противоречивы [97]. Кроме того, некоторые клинические состояния и синдромы, распространенные в отделениях интенсивной терапии, повышают риск развития ГЭР у детей раннего возраста.

Взаимосвязь между ГЭР, апноэ недоношенных [20] и бронхолегочной дисплазией [54] остается спорным. Хроническая микроаспирация желудочного содержимого может способствовать формированию БЛД [109; 114]. ГЭР часто провоцирует проблемы в питании, приводит к задержке роста, эзофагиту и аспирации [28]. Имеются данные, что у матерей с психическими расстройствами почти в пять раз больше шансов родить ребенка, у которого в течение первого года после рождения реализуется ГЭР [55].

Консервативное лечение ГЭР остается спорным. Нефармакологические подходы, такие как позиционирование, изменение скорости кормления и использование антирефлюксной смеси, в настоящее время считаются рекомендуемой стратегией лечения ГЭР у недоношенных детей, ограничивая приём лекарств [88]. В последние десятилетия сообщалось о широком применении антирефлюксных препаратов у недоношенных детей. Большинство из антирефлюксных препаратов не разрешены в неонатальной практике. Так наблюдалось, что антирефлюксные препараты вызывают ряд побочных эффектов. Например, использование ингибиторов протонной помпы и ингибиторов рецепторов  $H_2$  было связано с увеличением частоты некротизирующего энтероколита и инфекций [134; 122]. Также было обнаружено, что пероральный прием домперидона вызывает удлинение интервала QT на электрокардиограмме [118]. Использование метоклопрамида и ранитидина у новорожденных детей приводят к усилению симптомов ГЭР по сравнению с плацебо [18]. Поэтому очевидно, что перед началом лекарственной антирефлюксной терапии следует оценить преимущества и возможные риски выбранного метода лечения.

ГЭР диагностируют на основании клинических проявлений, но также он может быть подтвержден специальными исследованиями. Одним из таких методов диагностики ГЭР является измерение pH пищевода, этот метод считается стандартом диагностики гастроэзофагеального рефлюкса [44]. pH-метрия может обнаружить эпизоды кислого ГЭР, но существенным недостатком pH-метрии является невозможность обнаружить некислотный ГЭР. Поскольку кислотность желудочного сока зависит от возраста [53], молочная смесь изменяет pH содержимого желудка, поэтому pH-метрия имеет определенные ограничения и может быть ошибочна у недоношенных детей [119]. Более надежным методом диагностики желудочно-пищеводного рефлюкса является мониторинг множественного внутрипросветного импеданса. При этом исследовании с помощью нескольких внутрипросветных электродов происходит анализ изменения электрического импеданса пищевода [44]. Метод множественного внутрипросветного импеданса считается более чувствительным диагностическим

инструментом у недоношенных детей, так как способен выявлять все виды рефлюкса [95].

У детей, рожденных раньше срока, требуется ступенчатый терапевтический подход в лечении желудочно-пищеводного рефлюкса. Консервативную терапию желудочно-пищеводного рефлюкса следует рассматривать как метод выбора у детей без явных проявлений осложнений ГЭР. Позиционирование тела, на основании имеющихся данных, можно считать проверенным и безопасным методом лечения недоношенных детей. Так, уменьшение частоты рефлюкса наблюдалось в положении лежа на левом боку с приподнятым головным концом, в то время как положения на спине или на правом боку провоцировали рефлюкс [123]. Кроме того, хороший терапевтический эффект также может быть достигнут за счет изменения диеты, например, использования антирефлюксной смеси, уменьшения скорости кормления или использования частично гидролизованной смеси [89]. Некоторые исследования показывают, что антирефлюксные формулы недостаточно эффективны в лечении гастроэзофагеального рефлюкса у недоношенных детей. Кроме того, есть достоверные данные о том, что камедь, используемая для сгущения пищевого комка, затрудняет всасывание ряда нутриентов [107]. Существует также опасение, что загустители, используемые в детских смесях, способствуют развитию НЭК [79].

#### **1.4 Преимущества энтерального питания**

К сожалению, большая часть недоношенных детей не способна к самостоятельному вскармливанию грудным молоком или молочной смесью из-за отсутствия глотательного и сосательного рефлексов [80]. Грудное молоко считается лучшим источником питания для недоношенных детей [130; 136]. Большое количество исследований показывает, что грудное молоко содержит разнообразные биологически активные вещества, которые непосредственно влияют на функции желудочно-кишечного тракта и иммунной системы, оказывают влияние на формирование и развитие мозга и когнитивных функций недоношенных детей [40; 21]. Таким образом, грудное молоко широко признано



как биологическая жидкость, необходимая для оптимального роста и развития недоношенных детей. Всемирная организация здравоохранения рекомендует только грудное вскармливание в течение первого полугодия жизни [151].

Известно, что грудное молоко человека содержит углеводы, белки, жиры, витамины, минералы, пищеварительные ферменты и гормоны. Человеческое грудное молоко представляет собой сложную матрицу, состоящую из 87% воды, 3,8% жира, 1% белка и 7% лактозы. Жир и лактоза обеспечивают 50% и 40% общей калорийности молока соответственно [91; 59]. Однако состав грудного молока кормящей женщины динамичен и меняется со временем, чтобы приспособиться к меняющимся потребностям растущего ребенка [71]. Во время лактации содержание белка в грудном молоке колеблется и составляет 0,8–1,6 г на 100 мл в течение первых четырех месяцев, 0,7–0,8 г на 100 мл – после шести месяцев [130].

Содержание жира в грудном молоке широко варьируется в зависимости от рациона питания матери. Было замечено, что грудное молоко матери почти всегда содержит питательные вещества, необходимые недоношенному ребенку для роста и развития, даже если у нее имеется собственный дефицит питательных веществ. В результате недавних исследований установлено, что состав грудного молока может изменяться в зависимости от различных факторов. Грудное молоко матерей недоношенных детей содержит больше белка и калорий, чем грудное молоко матерей доношенных детей [86]. Интересным фактом являются суточные колебания содержания белка и жира в грудном молоке, которые более выражены в молоке матерей недоношенных детей [33].

В зависимости от стадии лактации от 50% до 80% белка грудного молока составляет сывороточный альбумин [59]. Соотношение сывороточного альбумина/казеина в грудном молоке составляет от 70/30 до 80/20 в начале лактации и снижается до 50/50 в конце лактации [121]. Традиционно детские смеси содержат большое количество казеина, который труднее переваривается, чем грудное молоко. Из-за различий в аминокислотных профилях казеина и сывороточных белков общий аминокислотный профиль грудного молока

варьируется в зависимости от стадии лактации. В процессе пищеварения эти белки быстро расщепляются на свободные аминокислоты. Большинство этих белков также обладают биологически активными функциями и функциями, не связанными с питанием [91]. Например,  $\alpha$ -лактальбумин необходим для синтеза лактозы и связывания ионов кальция и цинка. Казеин помогает образовывать молочный комок с кальцием и фосфором. Показано, что свободный лактоферрин в грудном молоке проявляет бактерицидное действие в отношении таких микроорганизмов как *St.Pneumoniae*, *E.Coli*, *Proteus*, *Aerobacter*, *Vibrio cholerae* и *Candida albicans* [62]. Лизоцим является также активным ферментом, присутствующим в высоких концентрациях в нативном грудном молоке. Оказывается, концентрация лизоцима в грудном молоке в три тысячи раз выше, чем в коровьем. Концентрация иммуноглобулина А составляет в среднем 0,7 г/дл. Иммуноглобулин А активирует протеолитические ферменты в кишечнике новорожденного для защиты от бактериального и вирусного повреждения слизистой оболочки, что особенно важно в ситуациях высокого риска заражения [29].

У новорожденных не существует факторов, способствующих всасыванию кобаламина (витамина В12). Гаптокоррин – протеин, связывающий витамин В12, – является единственным путем всасывания кобаламина. Также имеются данные, что гаптокоррин обладает бактерицидными свойствами в отношении *E.Coli* даже в малых концентрациях. Гаптокоррин так же активизирует протеолитические ферменты кишечника [120]. Глютамин является наиболее распространенной свободной аминокислотой в грудном молоке, его уровень почти в 20 раз выше в зрелом молоке, а самый низкий – в молозиве. Известно, что глютамин является важным энергетическим субстратом для эпителиальных и иммунных клеток кишечника, особенно в периоды быстрого роста [76; 50].

Как правило, во время лактации содержание жира в грудном молоке составляет от 3,5% до 4,5%. Основной липидной фракцией являются триглицериды, составляющие примерно 95% общего количества липидов. Половину жирных кислот молока составляют насыщенные жирные кислоты, из

них 23% — пальмитиновая кислота [59]. Грудное молоко имеет самое высокое содержание олеиновой кислоты (36%). Грудное молоко также содержит две незаменимые жирные кислоты – линолевую (15%) и альфа-линоленовую кислоту (0,35%) [59]. Незаменимые жирные кислоты участвуют в образовании арахидоновой кислоты и эйкозапентаеновой кислоты, которая в дальнейшем превращается в докозагексаеновую кислоту, а также участвуют в регуляции роста, регуляции воспалительных реакций, иммунной функции и когнитивного развития. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты передаются от матери через плаценту на поздних сроках беременности и через грудное молоко после рождения [135]. В последнем триместре беременности и в раннем неонатальном периоде ткань головного мозга синтезируется быстро. Достаточный уровень докозагексаеновой и арахидоновой кислот необходим для дифференцировки клеток и формирования синаптических контактов в головном мозге. Примечательно, что синтез докозагексаеновой кислоты и арахидоновой кислоты из линолевой кислоты и  $\alpha$ -линоленовой кислоты ограничен у плодов и новорожденных. Поэтому необходимое количество докозагексаеновой кислоты и арахидоновой кислоты должно поступать от матери во время беременности или после родов с грудным молоком. Одно исследование показало, что содержание жира и процент всех полиненасыщенных жирных кислот в грудном молоке значительно увеличились между шестой неделей и шестым месяцем лактации [65]. Имеются также данные о том, что медленно обновляемый пул арахидоновой кислоты у матери является основным источником арахидоновой кислоты в молоке [30].

При преждевременных родах передача жирных кислот через плаценту к плоду прерывается. Было показано, что снижение уровня докозагексаеновой кислоты и арахидоновой кислоты в крови после рождения увеличивает риск нарушений нервного развития у недоношенных детей [65]. Недоношенность также является одной из причин нарушения ауторегуляции цереброваскулярного давления [99]. Таким образом, недоношенные дети после рождения зависят от адекватной диеты, обеспечивающей достаточное количество жирных кислот.

Человеческое грудное молоко также содержит достаточно витаминов для поддержания нормального роста младенцев, за исключением витаминов D и K. Младенцы, получающие исключительно грудное вскармливание, получают меньше минимально рекомендуемого количества витамина D. Эти дети подвержены риску дефицита витамина D и недостаточной минерализации костей. Известно, что витамин K необходим для синтеза белков, участвующих в свертывании крови (витамин K-зависимые факторы). Однако лишь небольшие количества витамина K передаются через плаценту плоду. В результате новорожденные часто имеют чрезвычайно низкую концентрацию витамина K и подвергаются риску нарушений свертываемости крови.

Исследования показали, что концентрация микроэлементов и витаминов изменяется в зависимости от периода лактации. Концентрация  $\alpha$ -токоферола,  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина и натрия в молозиве намного выше, чем в зрелом молоке [110]. В грудном молоке человека минеральные вещества участвуют в различных физиологических функциях и входят в структуру многих ферментов, имеющих важное биологическое значение. Как показали недавние исследования, грудное молоко содержит также и другие БАВ (биологически активные вещества), такие как факторы роста, гормоны и иммунные факторы.

Ранее считалось, что обнаружение бактерий в грудном молоке является признаком инфекции. В последние годы это предположение было пересмотрено. Недавно проведенные исследования показали, что грудное молоко здоровых женщин содержит более 700 видов бактерий [152]. Традиционно считается, что лактобактерии в грудном молоке являются следствием контаминации кожи матери. Многочисленные исследования показали, что микроорганизмы грудного молока не являются просто результатом контаминации кожи, они представляют собой высоко специфичный микробиом. В одном исследовании было установлено, что во время лактации микроорганизмы, присутствующие в кишечнике матери, способны достигать молочных желез. Недавно проведенные исследования показывают, что у лактирующих женщин пероральный прием штаммов *Lactobacillus* способствует их появлению в грудном молоке. Таким

образом, бактерии из кишечника матери могут оказывать прямое влияние на здоровье ребенка во время беременности и грудного вскармливания.

В 2007 г. исследователи университета в западной Австралии в городе Перте впервые выделили стволовые клетки из грудного молока [61]. Обнаруженные стволовые клетки были унипотентные и были способны дифференцироваться в любую ткань организма. Таким образом, для регенерации собственных тканей недоношенные дети могут получать стволовые клетки из грудного молока. Подобный процесс был продемонстрирован на животных моделях. Для этой цели были использованы лабораторные мыши, у которых стволовые клетки грудного молока проникали в кровь детенышей через слизистую оболочку кишечника и приживались в различных тканях. Был культивирован особый вид белых лабораторных мышей с геном *tdTomato* [56]. Ген *tdTomato* позволяет идентифицировать стволовые клетки, которые при облучении флуоресцентным светом приобретают характерный красный цвет. При исследовании мышей с геном *tdTomato* было обнаружено, что желаемые стволовые клетки имеют разные локусы. Исследования показали, что стволовые клетки, попадающие в организм с молоком, приобретают необходимые им функции и интегрируются в различные ткани организма [56].

Грудное молоко также содержит много важных гормонов. Лептин — это пептидный гормон, который синтезируется в клетках белой жировой ткани. Основным действием лептина является подавление аппетита. Было обнаружено, что со второго по шестой месяц лактации содержание лептина в грудном молоке повышалось. Также было обнаружено, что высокий уровень лептина связан с высоким индексом массы тела матери, что приводит к сокращению времени приема пищи детьми и замедляет набор веса. Грелин — это пептидный гормон. Основная роль грелина заключается в стимуляции выработки гормона роста, регулировании секреции инсулина и иммунной системы, производстве жира, регулировании веса и роста, регуляции перистальтики желудка и выработки соляной кислоты. Базовый уровень грелина значительно снижается во время лактации. Адипонектин — это гормон, вырабатываемый жировыми клетками

жировой ткани. Адипонектин активно участвует в метаболизме глюкозы и липидов. Он повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает синтез глюкозы в печени и улучшает окисление жирных кислот. Было показано, что адипонектин обладает противовоспалительными свойствами: он подавляет передачу провоспалительных сигналов эндотелиальным клеткам. Резистин является регулятором гомеостаза глюкозы и антагонистом действия инсулина в тканях. Это помогает увеличить жировую массу тела. Резистин был обнаружен в грудном молоке кормящих женщин в 2008 г. Доказано, что к шестому месяцу лактации его уровень снижается более чем в 1,5 раза. По сравнению с недоношенными детьми, доношенные дети имеют более высокий уровень резистина. Резистин предотвращает гипогликемию у новорожденных, регулируя образование глюкозы в печени. Обстатин — это гормон, участвующий в метаболизме глюкозы и других процессах энергетического обмена. Он влияет на опорожнение желудка и перистальтику тонкого кишечника, уменьшает жажду, улучшает память, участвует в регуляции сна и усиливает функцию внешней секреции поджелудочной железы.

Часто у недоношенных детей наблюдается задержка роста после родов, возможно, из-за недостаточной послеродовой нутритивной поддержки, что также способствует ухудшению здоровья новорожденных. В этом контексте факторы роста, обеспечиваемые грудным вскармливанием, могут быть очень важны в дополнение к потреблению макронутриентов. Факторы роста играют роль в росте, созревании и целостности многих органов, особенно желудочно-кишечного тракта новорожденного. Эпидермальный фактор роста присутствует в околоплодных водах и грудном молоке. Он необходим для созревания и заживления слизистой оболочки кишечника [40]. Высокая устойчивость к низкому рН желудка и пищеварительным ферментам позволяет эпидермальным факторам роста мигрировать из желудка в кишечник, стимулируя синтез белка и клетки кишечника (дифференцировку, синтез ДНК, деление клеток, поглощение воды и глюкозы).

Гепаринсвязывающий фактор роста является одним из основных факторов роста, ответственных за восстановление повреждений после гипоксии, геморрагического шока и некротического энтероколита. Его уровень наиболее высок в «раннем» грудном молоке и снижается в период лактации. Средний уровень в молозиве в 2000 раз выше, чем в материнской сыворотке, в то время как в зрелом молоке он в 100 раз выше. Кроме того, в молоке женщин, родивших детей раньше срока, уровень выше, чем в молоке доношенных. Высокие концентрации факторов роста в молозиве и грудном молоке способствуют созреванию клеток кишечника, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток и уменьшая апоптоз, тем самым снижая риск нарушения кишечного барьера.

Нейротрофические факторы также присутствуют в грудном молоке. Нейротрофический фактор роста представляет собой небольшой нейротрофин, который широко экспрессируется в головном мозге. Нейротрофические факторы роста играют решающую роль в развитии и поддержании нервной системы, а также выживании и пролиферации нейронов [74]. Инсулиноподобные факторы роста также присутствуют в грудном молоке. Их присутствие может играть важную роль в выживании эпителиальных клеток кишечника после повреждения кишечника во время окислительного стресса. Инсулиноподобные факторы стимулируют рост тканей и предотвращают атрофию кишечника [126]. Фактор роста эндотелия сосудов. Его много в молозиве, и он считается основным фактором профилактики ретинопатии недоношенных. Ангиогенез и васкулогенез необходимы для развития любого органа или ткани, чтобы обеспечить адекватное снабжение кислородом. На животных моделях было обнаружено, что эндотелиальный фактор роста стимулирует развитие ворсинчатых микрососудов, тем самым улучшая перфузию и снижая риск ишемии незрелой слизистой оболочки кишечника [149].

### 1.5 Транспилорическое питание

Установка транспилорического зонда для питания рекомендуется детям, которые не переносят желудочное кормление или имеют высокий риск аспирации [58]. К ним относятся прежде всего пациенты с тяжелым гастроэзофагеальным рефлюксом, угнетенным глотательным рефлексом, гастропарезом [24]. Пациенты, нуждающиеся как в неинвазивной, так и в инвазивной искусственной вентиляции легких, также могут быть кандидатами для транспилорического питания.

Метаанализ 9 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в период с 1970 по 1980 г., показал, что при вскармливании недоношенных детей через ТПЗ по сравнению с кормлением через желудочный зонд не было обнаружено признаков повышенной непереносимости пищи. При анализе статей, включенных в Кокрановский обзор, было обнаружено, что исследования, доказывающие повышенный риск случаев смерти, имели разные исходные характеристики исследуемой популяции пациентов. Таким образом, средний гестационный возраст детей в группе транспилорического питания составил 27,7 недели, в то время как в группе желудочного питания – 28,5 недель.

Кроме того, в группе детей, получавших транспилорическое питание, пациенты при рождении имели более низкие баллы по шкале Апгар, что считается очень неблагоприятным признаком с точки зрения прогноза [96]. При исключении этого исследования из Кокрановского мета-анализа не было обнаружено существенных различий между группами с точки зрения некротического энтероколита, перфорации кишечника или смертности. Однако исследования, включенные в этот обзор, оценивали транспилорическое вскармливание как начальную стратегию кормления для улучшения роста и переносимости кормления по сравнению с кормлением через желудочный зонд, в то время как вскармливание через ТПЗ не оценивалось при лечении недоношенных детей с гастроэзофагеальным рефлюксом. У Thompson T. в клиническом исследовании, проведенном с соавторами, не было выявлено существенной разницы в частоте осложнений у пациентов, получавших желудочное и транспилорическое питание.



Однако использование ТПЗ было связано с большей продолжительностью госпитализации и рентгенологической нагрузкой [69].

Недавние исследования показали, что транспилорическое питание столь же эффективно, как и оперативная фундопликация [39]. Поскольку транспилорическое питание не влияет на функцию глотания, у детей с неврологическими заболеваниями может развиваться аспирационный синдром и аспирационная пневмония из-за дисфункции глотания [45; 49]. Недавнее проспективное исследование показало, что транспилорическое вскармливание эффективно для кормления новорожденных с сепсисом [6]. Исследование показало, что по сравнению с кормлением через желудочный зонд частота апноэ у недоношенных детей, которых кормили через ТПЗ, была снижена [140]. Установлено, что раннее транспилорическое вскармливание связано со снижением риска смерти или БЛД у младенцев с ЭНМТ [37]. Следовательно, кормление через ТПЗ может свести к минимуму риск аспирации и поэтому может безопасно использоваться у недоношенных детей [52; 90]. Исследование показало, что по сравнению с желудочным питанием частота гипоксемии несколько возросла при использовании транспилорического питания [70]. Обычно результатом повреждения блуждающего нерва во время операции на верхних отделах брюшной полости является гастроплегия. Установка ТПЗ для кормления является эффективным и безопасным методом доставки питательных веществ пациентам с послеоперационной гастроплегией [138]. Установка транспилорического зонда сокращает время до полноценного энтерального питания, особенно у пациентов при тяжелом течении врожденной диафрагмальной грыжи [144].

Наиболее распространенным методом размещения ТПЗ остается «слепой» метод введения с подтверждением успешной постановки рН-тестированием или рентгенографией брюшной полости. При этом показатели успешности широко варьируют [24; 41]. В ряде исследований сообщалось о методах, требующих использования специальных зондов для кормления или вспомогательных приспособлений, таких как электромагнитные устройства с показателями

успешности более 80% [41]. Обзор существующей литературы также приводит к многочисленным публикациям, в которых описывается подтверждение положения назогастральных зондов с помощью УЗИ [146; 111]. Меньше литературы представлено по применению ультразвука для подтверждения установки транспилорического зонда. В исследовании Osawa et al. авторы сообщали о трудностях при прохождении зонда через привратник [47]. К сожалению, авторы не акцентировали внимание на такой проблеме как низкая жесткость питательных зондов малого размера (5–6 Fr) которые чаще используются у недоношенных детей. Еще одним немаловажным моментом в процессе установки зонда является трудность ультразвуковой визуализации зонда, авторы исследования вводили в желудок определенный объем физиологического раствора, чтобы обеспечить лучшую ультразвуковую визуализацию.

Таким образом, ТПЗ является эффективным методом при кормлении пациентов в тяжелом состоянии, позволяющим избежать осложнений парентерального питания и снизить риск аспирации. Учитывая это, его целесообразно использовать при лечении недоношенных детей в ПИТиР. При этом потенциал легкодоступного, неинвазивного и эффективного метода постановки ТПЗ у детей с ОНМТ и ЭНМТ остается привлекательным.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Характеристика пациентов

Диссертационное исследование было проведено на базе ОГАУЗ ГИМДКБ в городе Иркутске, исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол №10 от 28 ноября 2021 г.). Все законные представители пациентов добровольно дали согласие на участие в медицинских исследованиях. При работе с недоношенными пациентами была соблюдена статья 24 Конституции РФ и принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Требуемый размер выборки определялся по номограмме с использованием стандартизированных параметров разности уровней значимости и мощности [153].

Первым этапом в рамках диссертационной работы мы провели ретроспективное исследование, которое включило 73 истории болезней детей, получавших лечение в ПИТиР с 1 января 2018 г. по 1 января 2020 г. Включенные в исследование пациенты родились в сроке гестации 28–35 недель, имели низкую (НМТ) и очень низкую массу тела (ОНМТ) при рождении, подтвержденный диагноз пневмонии и нуждались в проведении ИВЛ. Пациенты в сформированной выборке были поделены на две группы, критерием для разделения был гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Первая группа включила 51-го пациента с ГЭР. Вторая группа – 22 пациента без ГЭР (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика групп при поступлении в ПИТиР

Параметр вентиляции	Пациенты с ГЭР, n = 51	Пациенты без ГЭР, n = 22	Уровень значимости (p)
Возраст, дней	17 (9–65)	19 (10–77)	> 0,05

Продолжение таблицы 2.1

Параметр вентиляции	Пациенты с ГЭР, n = 51	Пациенты без ГЭР, n = 22	Уровень значимости (p)
Вес, г	2060 (1735–2117,5)	2120 (1566–2137)	> 0,05
Смесь	NAN® Антирефлюкс Nestle	PreNAN® Nestle	
Время начала кормления, ч.	3 (2–6)	3 (3–6)	> 0,05
Время начала АР терапии, ч.	36 (12–72)	—	

В отделении реанимации ИВЛ у детей проводилась в режиме «Pressure Controlled Ventilation» (PCV) аппаратом ИВЛ «MAQUET Servo-i infant» (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Параметры респираторной поддержки при поступлении в ПИТиР

Параметр вентиляции	Пациенты с ГЭР, n = 51	Пациенты без ГЭР, n = 22	Уровень значимости (p)
FiO <sub>2</sub> , %	60 (55–75)	64,5 (50–73)	> 0,05
ЧД, /мин.	40 (30–54)	43,5 (38–50)	> 0,05
РIP, см H <sub>2</sub> O	21 (18–22)	20,5 (16–23)	> 0,05
РЕЕР, см H <sub>2</sub> O	4 (4–6)	4 (4–6)	> 0,05

В данной группе детей были оценены показатели веса при поступлении и через пять суток кормления через гастральный зонд, частота проведения антирефлюксной терапии, количество проведенных дней на ИВЛ, длительность пребывания в ПИТиР, изменение лабораторных параметров.

Вторым этапом проведено проспективное лонгитудинальное исследование, проанализированы результаты обследования и лечения 64-х пациентов с пневмонией и/или формированием бронхолегочной дисплазии, находящихся на аппаратной вентиляции легких. Исследуемые клинические группы были сформированы по принципу однотипности алгоритма диагностики, выставленного диагноза и проводимого лечения. Пациенты, включенные в исследование, имели гестационный возраст от 28 до 35 недель. В исследование были включены дети с НМТ и ОНМТ (рисунок 2.1).

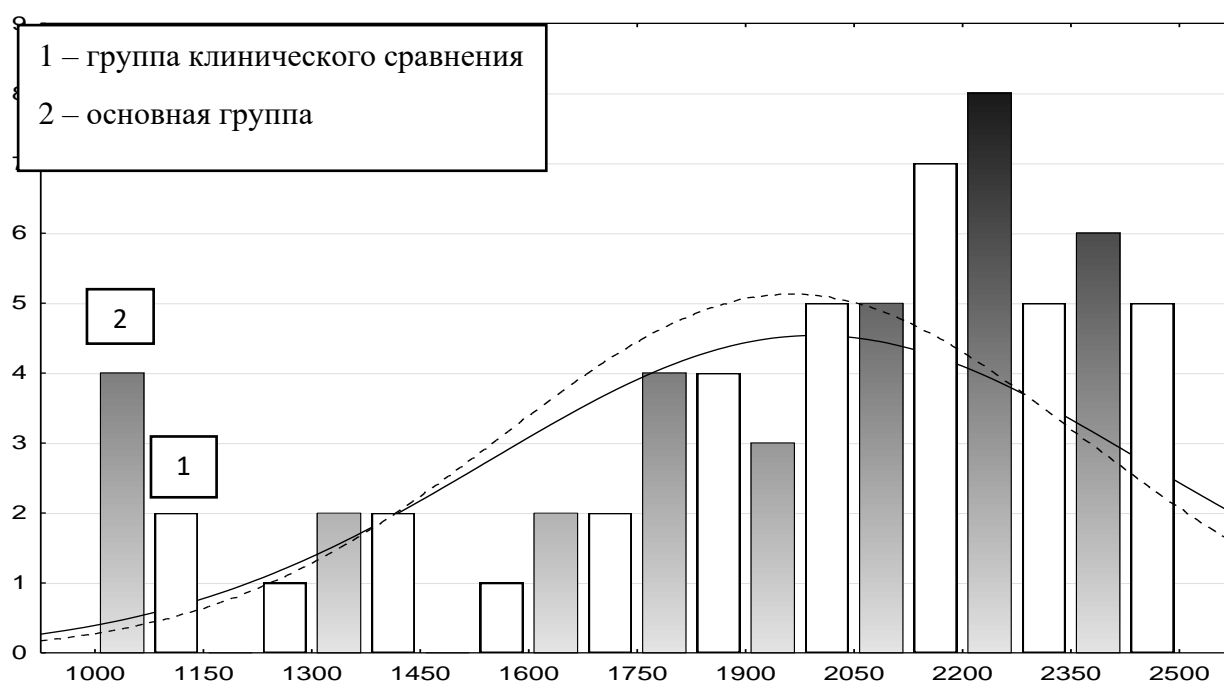


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов по весу, г

На момент поступления в ПИТиР пациенты имели возраст от 10 до 36 дней (рисунок 2.2.).

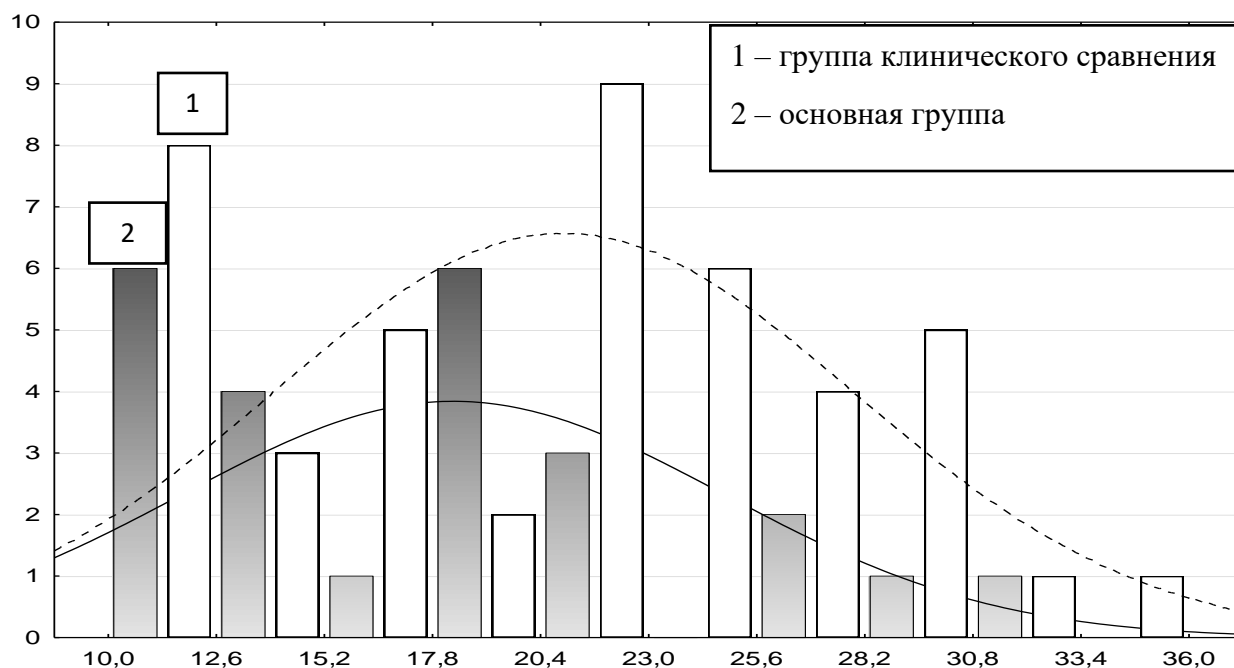


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по возрасту (дни после рождения)

Целью данного исследования было улучшение результатов интенсивной терапии недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела с пневмонией на искусственной вентиляции легких с использованием транспилорического кормления.

В ходе диссертационного исследования пациенты были разделены на две группы. Группа клинического сравнения – 25 пациентов (первая группа), которым при возникновении клинических проявлений ГЭР (при кормлении через желудочный зонд смесью PreNAN® Nestle) начинали консервативную антирефлюксную терапию (NAN® Антирефлюкс Nestle) через гастральный зонд. Вторая группа (основная, 39 пациентов), которым при возникновении клинических проявлений ГЭР (при кормлении через желудочный зонд смесью PreNAN® Nestle) устанавливали транспилорический зонд под контролем УЗИ с последующим использованием Alfaré Gastro® Nestle.

Согласно цели исследования отбор пациентов был проведен в соответствии со следующими критериями (включения):

1. Положительное согласие законных представителей пациента на участие в данном исследовании.
2. Дети, рожденные до 35 недели гестации.
3. Однотипность обследования, верифицированный диагноз пневмонии.
4. Необходимость проведения искусственной вентиляции легких.
5. Сниженная толерантность к энтеральной нагрузке при кормлении через гастральный зонд.
6. Отсутствие ранее проводимых операций на органах желудочно-кишечного тракта.

Пациенты не были включены в исследование, если они соответствовали следующим критериям (исключения):

1. Пациенты с врожденными пороками развития.
2. Дети после перенесенного оперативного лечения на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
3. Дети, имеющие хирургическую патологию ЖКТ.
4. Пациенты с генетически детерминированными наследственными заболеваниями.

Питание проводилось следующими смесями: PreNAN® Nestle; NAN® Антирефлюкс Nestle; Alfaré® Gastro Nestle.

## **2.2 Оценка тяжести состояния при поступлении**

В данном исследовании тяжесть состояния пациентов при поступлении была оценена по трем шкалам (NTISS, nSOFA, SNAP). Основной контингент ПИТиР составляют недоношенные дети с низкой массой тела, нуждающиеся в выхаживании. Большинство из них подвергается проведению различных инвазивных процедур. Шкала NTISS [3] – это неонатальная шкала терапевтической агрессии, которая представляет собой систему балльной оценки, измеряющую тяжесть состояния новорожденного в зависимости от проводимого вмешательства и объема инвазивных манипуляций. Шкала NTISS состоит из 8

блоков (респираторный, кардиоваскулярный, лекарственная терапия, мониторинг, метаболизм/питание, трансфузия, проводимые процедуры, внутривенный сосудистый доступ), которые включают в себя 62 показателя [101]. Полученные баллы суммируются. Неонатальная шкала NTISS оценивает тяжесть состояния пациента и оптимизирует материальные затраты и людские ресурсы, необходимые для оказания медицинской помощи. Шкала так же помогает планировать затраты на проводимое лечение и тем самым может улучшить медицинскую помощь.

Состояние пациентов, оцененное по шкале, в группе гастрального кормления равнялось 26 (23–29) баллам, а в группе транспилорического кормления – 25 (23–26) баллам.

Синдром органной дисфункции и степень его тяжести оценивали на основании шкалы nSOFA [46]. SOFA была разработана для количественной оценки органной дисфункции и риска смертности у взрослых пациентов. Однако в последние годы ее использование не ограничивается сепсисом, и аббревиатура иногда переводится как последовательная оценка органной недостаточности, что отражает широкое распространение оценки SOFA. Неонатальная модификация SOFA (nSOFA) была предложена для удовлетворения потребности в консенсусном определении неонатального сепсиса в 2020 г. nSOFA использует три объективных и широкодоступных клинических параметра для количественной оценки дисфункции органов: респираторные, сердечно-сосудистые и гематологические оценки. Общие баллы варьируются от 0 до 15.

Оценка по шкале nSOFA при поступлении в группе новорожденных с транспилорическим кормлением была 3 (3–4) балла, в группе с гастральным кормлением – 3 (2–4) балла.

Тяжесть состояния так же оценивалась в соответствии со шкалой оценки острого состояния новорожденных SNAP которая составила 32 (25–40) балла в группе гастрального кормления и 34 (28–30) балла в группе транспилорического кормления. Достоверных отличий между группами выявлено не было, группы были сопоставимы (таблица 2.3).



Таблица 2.3 – Оценка тяжести состояния пациентов при поступлении

Шкала	Контрольная группа (n = 25)	Основная группа (n = 39)	Уровень значимости (p)
nSOFA	3 (2–4)	3 (3–4)	>0,05
NTISS	26 (23–29)	25 (23–26)	>0,05
SNAP	32 (25–40)	34 (28–30)	>0,05

### 2.3 Критерии диагностики пневмонии и гастроэзофагеального рефлюкса

Диагноз пневмонии у пациентов был установлен в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями диагностики и терапии пневмонии у детей.

Диагностика ГЭР осуществлялась рентген контрастным методом эзофагоскопии. Пациент для диагностики доставлялся в рентгеновский кабинет натошак, перед очередным кормлением. Пациента укладывали на спину, предварительно проводилось рентгенологическое «просвечивание» органов грудной клетки и брюшной полости. Далее в процессе исследования заполняли желудок рентген контрастным препаратом (Омнипак®). Расчет необходимого объема препарата проводили в соответствии с весом (10 мл/кг). Полученный объем препарата разводили физиологическим раствором NaCl до объема разового кормления пациента. Заполнение желудка осуществлялось через гастральный зонд (с соблюдением правил выполнения постановки). Далее выполнялся осмотр желудка и двенадцатиперстной кишки, оценивалась анатомия и топография желудка, скорость эвакуации препарата из желудка, наличие препятствий пассажу, а также дискинезия. Положительной провокационной пробой у младенцев считается проба, при которой в результате давления на живот в течение 30 секунд отмечается, как минимум, два эпизода заброса контрастного вещества из желудка в пищевод.

## 2.4 Методика проведения респираторной терапии и мониторинг

В отделении интенсивной терапии дыхательная функция поддерживается аппаратом искусственной вентиляции легких «MAQUET Servo-i» (Швеция). ИВЛ проводится детям в режиме PCV. Выбор параметров вентиляции основан на тяжести состояния пациента и результатах кислотно-щелочного состояния на момент поступления (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Параметры респираторной поддержки

Параметр вентиляции	Контрольная группа (n = 25)	Основная группа (n = 39)	Уровень значимости (p)
FiO <sub>2</sub> , %	65 (55–75)	67 (55–80)	>0,05
Частота дыхания (f) в мин.	45 (45–60)	50 (35–60)	>0,05
PIP, см H <sub>2</sub> O	20 (18–20)	22 (18–22)	>0,05
РЕЕР, см H <sub>2</sub> O	4 (4–6)	4 (4–6)	>0,05

Мониторинг ЭКГ осуществлялся с подсчетом ЧСС, АД измеряли неинвазивными методами, проводился контроль температуры. У всех пациентов была проанализирована длительность вентиляции.

## 2.5 Оценка показателей кислотно-щелочного состояния и газового состава крови

Для анализа газового и кислотно-щелочного состава крови во время исследования использовался центральный венозный катетер «Balton» размером 2fr\*8 см. Для катетеризации использовали подмышечную, бедренную, наружную и внутреннюю яремную вену в качестве точек доступа для взятия венозной крови. Образцы крови забирали в шприц BDA-Line. Необходимый объем одного образца крови не превышал 0,4 мл. Затем кровь транспортировалась в экспресс-лабораторию для анализа. В процессе исследования был проведен анализ таких

показателей как  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ , pH, BE и лактата в первые, пятые и десятые сутки от момента госпитализации. Забор крови проводится по показаниям, но не реже одного раза в день во время пребывания в отделении интенсивной терапии.

## **2.6 Антибактериальная терапия и микробиологический контроль**

Назначение антимикробных препаратов производилось в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями терапии пневмонии у детей. При поступлении в ПИТиР производили посевы аспирата из ЭТТ. Посевы повторяли каждый понедельник (в соответствии с внутренним протоколом отделения). Смена антибактериального препарата производилась согласно результатам бактериальных посевов с учетом чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

## **2.7 Зонды, используемые для кормления**

В исследовании были использованы зонды «Integral» размером 5Fr или 6Fr, которые изготовлены из прозрачного нетоксичного поливинилхлорида. Материал этих зондов является термопластичным, то есть под воздействием температуры окружающих тканей зонд смягчается. В стенку зонда по всей длине встроена рентгеноконтрастная линия. Особенное расположение боковых отверстий на конце зонда значительно снижает риск развития демпинг-синдрома. Просвет зонда при скручивании не перекрывается из-за химико-физических особенностей материала, из которого изготовлены зонды. Коннектор зонда адаптирован к использованию с автоматическими дозирующими устройствами (перфузорами).

## **2.8 Методика установки транспилорического зонда под контролем УЗИ**

В процессе исследования была использована методика установки транспилорического зонда под контролем УЗИ. Процедуру установки зонда выполняла специально организованная бригада, состоящая из двух врачей-реаниматологов. Врач, обладающий достаточным опытом и теоретическими знаниями в ультразвуковой диагностике, выполнял контрольную функцию.

Глубина введения зонда была строго индивидуальной. Зонд устанавливали исключительно через носовой ход, чтобы минимизировать риск возможной дислокации при спонтанной экстубации пациента. Глубина введения, необходимая для корректной позиции транспилорического зонда, включает сумму расстояний (рисунок 2.3):

- 1 – от ноздри до козелка уха;
- 2 – от козелка до средней точки между мечевидным отростком и пупком;
- 3 – от средней точки между мечевидным отростком и пупком до середины реберной дуги.

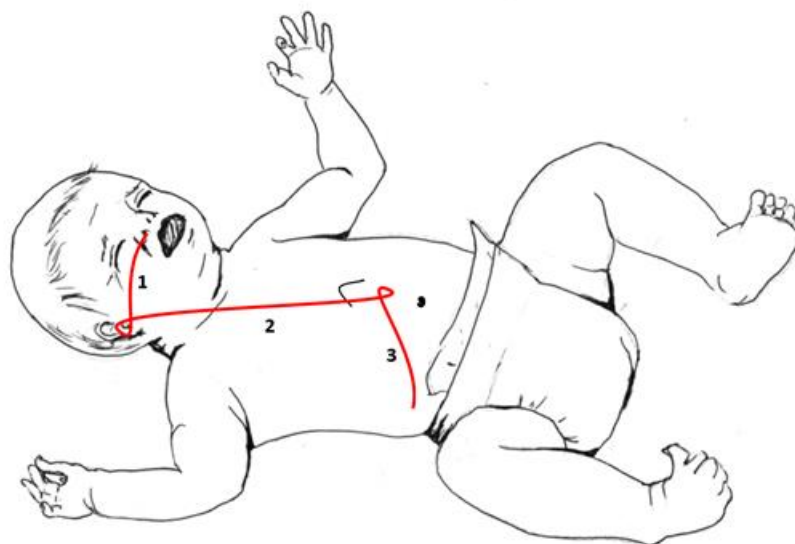


Рисунок 2.3 – Расчет необходимой глубины введения ТПЗ

Зонд размером 5Fr или 6Fr вводился через носовой ход (назогастрально) и продвигался до пилорического отдела желудка. Так как зонды малого размера являются достаточно мягкими, то с целью придания зонду упругости мы использовали металлический проводник с витым мягким концом.

При установке транспилорического зонда использовали ультразвуковой портативный сканер Mind-Ray M7 (производства Китая). В момент манипуляции пациенты были уложены в положение лежа на спине. При проведении ультразвукового сканирования использовался линейный трансдюсер с разрешением от 10 до 12 МГц. Ультразвуковая визуализация проводилась в серо-

шкальном режиме (В-режим). Датчик позиционировали в субкостальной области (под мечевидным отростком) и визуализировали пилорическую часть желудка и пилорический канал между паренхимой печени и головкой поджелудочной железы. После четкой и достоверной ультразвуковой визуализации пилорического канала мы приступали к процессу установки транспилорического зонда для энтерального кормления.

Процесс размещения транспилорического зонда проводился в соответствии с заданным алгоритмом: поливинилхлоридный зонд «Integral» размером 5Fr или 6Fr, установленный назогастрально, плавно продвигался до появления сопротивления. До пилорического отдела. Затем зонд фиксировали к переносице лейкопластырем Omniplast из текстильной ткани. В дальнейшем зонд продвигался в среднем на 1 см с интервалом в 5 минут до ранее отмеренной глубины.

В ходе манипуляции выполняли УЗ исследование пилорического канала, где визуализировали транспилорический зонд (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Положение транспилорического зонда в пилорическом канале (1 – тело поджелудочной железы, 2 – пилорический канал, 3 – селезеночная вена, 4 – паренхима печени, проекция зонда указана стрелкой – двойной параллельный контур зонда)

В завершение манипуляции из зонда извлекался проводник и в зонд вводилось 5 мл/кг физиологического раствора натрия хлорида, чтобы убедиться, что дистальный конец ТПЗ располагается в пост-пилорической области. Если после введения физиологического раствора натрия хлорида в просвете ДПК появлялось анэхогенное содержимое, то постановка зонда считалась успешной (рисунок 2.5).

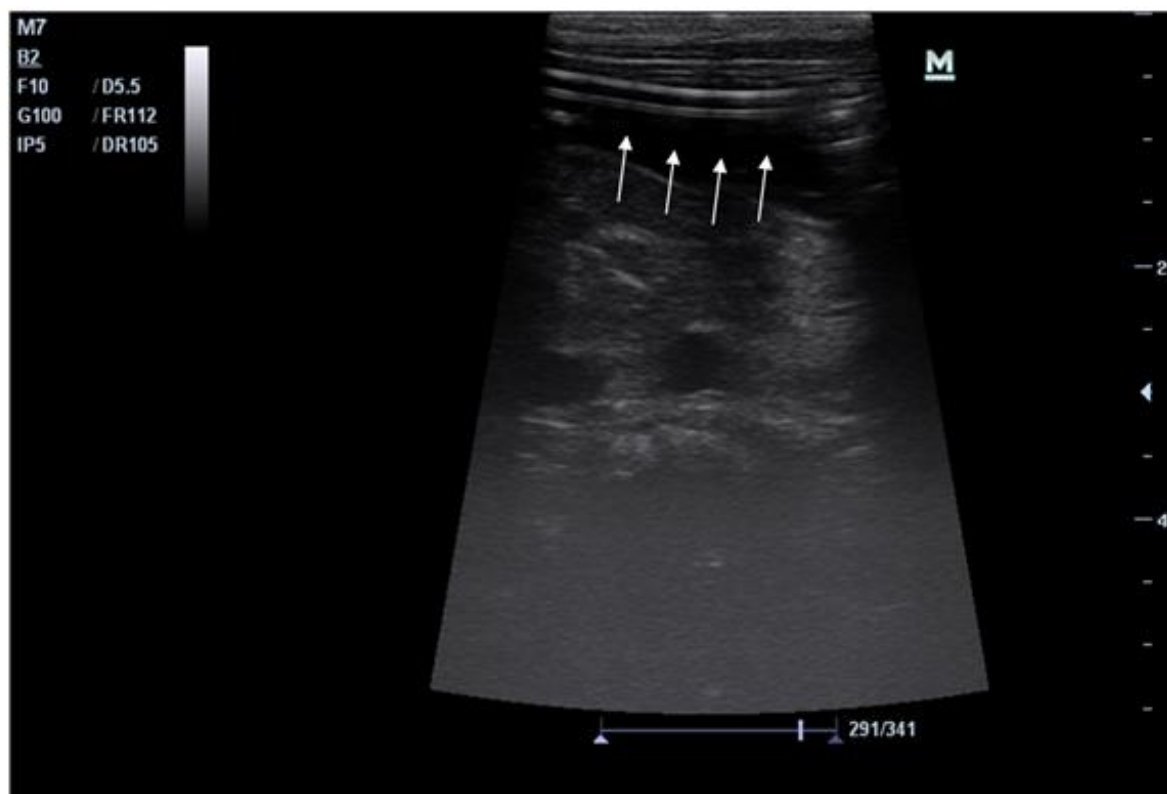


Рисунок 2.5 – Изменения эхогенности в постпилорической зоне (указана стрелками)

Осложнений в процессе проведения процедуры установки ТПЗ у недоношенных детей выявлено не было. При оценке с помощью УЗИ, проведенной перед процедурой установки ТПЗ, пилорический канал был визуализирован у 100% пациентов.

После успешной установки ТПЗ расположение также подтверждалось рентгенологически (для улучшения визуализации, в зонд вводили рентген контрастный препарат: омнипак® в объеме 0,5 мл). Врачи, дающие

интерпретацию рентгенограммы, не имели информации о результатах ультразвукового исследования.

## 2.9 Энтеральное кормление

В первой группе пациентам после поступления в ПИТиР кормление начинали в первые часы через гастральный зонд. Кормление пациентов осуществляли каждые три часа, то есть восемь раз в сутки. Молочная смесь вводилась «самотеком» через поливинилхлоридный зонд. В исследовании детям была предложена молочная формула Pre NAN Nestle®.

Объем необходимого энтерального кормления определяли в соответствии с физиологическими потребностями (120 кКал/кг/сутки). При появлении клинических признаков ГЭР выполняли диагностические мероприятия для подтверждения гастроэзофагеального рефлюкса и начинали консервативную терапию: позиционная терапия (возвышенное положение головного конца) плюс антирефлюксная смесь (NAN® Антирефлюкс Nestle), не уменьшая калораж энтерального кормления. На пятые сутки проводимого лечения оценивали клинические и лабораторные данные. При ухудшении лабораторных показателей и/или низкой прибавке массы тела руководствовались алгоритмом выбора оптимального метода кормления (схема 1). Устанавливали зонд для транспилорического кормления под контролем УЗИ.

Пациентам второй группы антирефлюксная терапия при кормлении через желудочный зонд не проводилась. При возникновении клинических проявлений ГЭР при питании через желудочный зонд (смесь PreNAN® Nestle) пациентам устанавливали транспилорический зонд под контролем УЗИ.

В обеих исследуемых группах при кормлении через ТПЗ использовали смесь Alfaré Gastro® Nestle, объем кормления рассчитывали в соответствии с физиологическими потребностями (120 кКал/кг/сутки). Получаемый объем молочной смеси делили на 8 равных частей, порцию смеси разового кормления вводили в течение 60 минут с помощью перфузора «B.Braun Space» (Германия), перерыв между кормлениями составлял 2 часа.

## **2.10 Критерии оценки эффективности энтерального питания**

Для оценки эффективности проводимого зондового питания мы оценивали клинические и лабораторные показатели. Клинически оценивались частота срыгивания (рефлюкс определялся как обратное вытекание молочной смеси через рот, ранее введённой через зонд), продолжительность искусственной вентиляции легких, время пребывания в отделении интенсивной терапии, изменение веса на пятый и десятый дни лечения.

Лабораторно мы оценивали изменение уровня общего белка, альбумина, уровня мочевины и креатинина, ОАК. Оценка показателей проводилась на первый, пятый и десятый дни с использованием приборов Wesktap (Германия), Zubtech KX-2sh (Япония).

## **2.11 Способ взвешивания**

Вес пациентов измерялся каждый день, но контрольные измерения, включенные в исследование, были проведены на первый, пятый и десятый дни. Пациентов взвешивали на специальных детских весах с максимально допустимой нагрузкой до 15 кг и точностью измерения до 5 г. Взвешивание проводил один раз в день специально обученный персонал в строго установленное время при условии отсутствия отеков у пациента.

## **2.12 Метод статистической обработки результатов**

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (25–75%). Анализ статистической значимости различий количественных признаков для двух независимых групп проводился с помощью критерия Манна-Уитни, для оценки статистической значимости различий нескольких признаков в динамике использовали критерий Краскела-Уоллиса. Анализ (статистически значимых различий) качественных признаков выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. За уровень статистической значимости принято значение  $p < 0,05$ .



## ГЛАВА 3

### ПЕРВЫЙ ЭТАП: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

#### 3.1 Частота гастроэзофагеального рефлюкса

Проведенный ретроспективный анализ историй болезней показал, что 69,8% (51) из общего числа детей имели какие-либо записи в истории болезни о проявлении гастроэзофагеального рефлюкса. Гестационный возраст в группе детей с ГЭР был 31 (28–35) недель, в группе без ГЭР 32 (28–36) недель ( $p_U > 0,05$ ). Возраст на момент поступления в ПИТиР в группе с ГЭР 19 (10–77) дней, в группе без ГЭР 17 (9–65) дней ( $p_U > 0,05$ ). Начало кормления после поступления в ПИТиР в группе детей с ГЭР было 3 (2–6) ч., в группе без ГЭР – 3 (3–6) ч. ( $p_U > 0,05$ ). Начало антирефлюксной терапии в группе детей с ГЭР было через 36 (12–72) ч.

При возникновении клинических проявлений ГЭР частота перевода на антирефлюксную смесь была в 100% случаев, из них 52,4% (27) получали антирефлюксные препараты (мотилиум, омепразол) во время госпитализации в ПИТиР, а 19,6% (10) продолжили их получение после перевода из ПИТиР.

Среди тех, кто получал лечебную антирефлюксную смесь, ГЭР был диагностирован рентгенологически только у 47% (24) пациентов.

Среди всех новорожденных, получавших антирефлюксные препараты, 62,7% (32) пациентов получали прокинетики (мотилиум), 35,2% (18) получали ингибиторы протонной помпы (омепразол). У 9 (17,6%) пациентов была проведена оперативная фундопликация в связи с неэффективностью консервативной антирефлюксной терапии (рисунок 3.1).

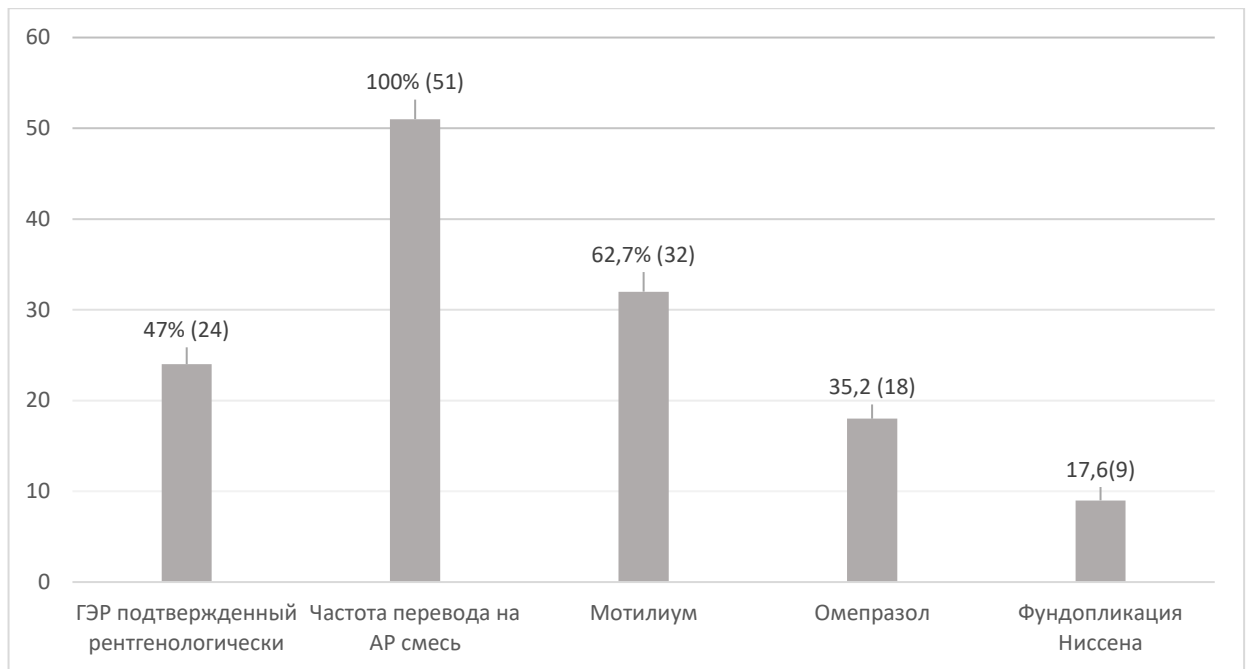


Рисунок 3.1 – Ретроспективный анализ

### 3.2 Прибавка веса

При анализе динамики веса на десятые сутки от начала консервативной антирефлюксной терапии установлено, что дети с диагнозом ГЭР имели меньшую прибавку массы тела 11 (9–14) г, чем пациенты без рефлюкса 17 (14,5–18) г ( $p_U < 0,01$ ) (рисунок 3.2).

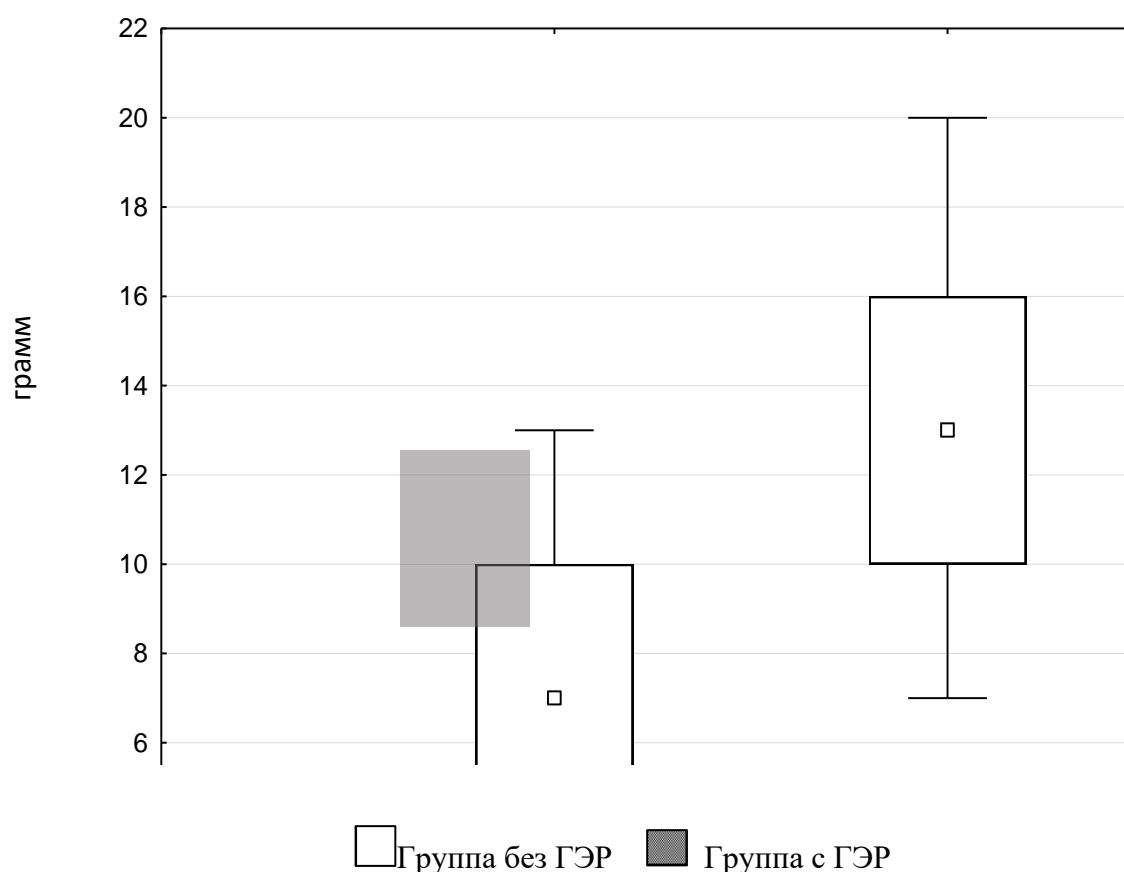


Рисунок 3.2 – Среднесуточная прибавка массы тела в течение 10 дней после начала антирефлюксной терапии

При переводе из ПИТиР, масса тела у детей с ГЭР была 2247 (1837–2340) г против 2324 (1898–2366) г у пациентов без гастроэзофагеального рефлюкса, статистически достоверных различий выявлено не было ( $p_U > 0,05$ ). Однако при анализе массы тела пациентов на 10 день проводимой консервативной антирефлюксной терапии удалось выявить статистически достоверные различия: масса тела у детей с ГЭР была 1979 (1759-2100) г, у пациентов без гастроэзофагеального рефлюкса – 2247 (2090-2337,5) г ( $p_U < 0,01$ ) (рисунок 3.3).

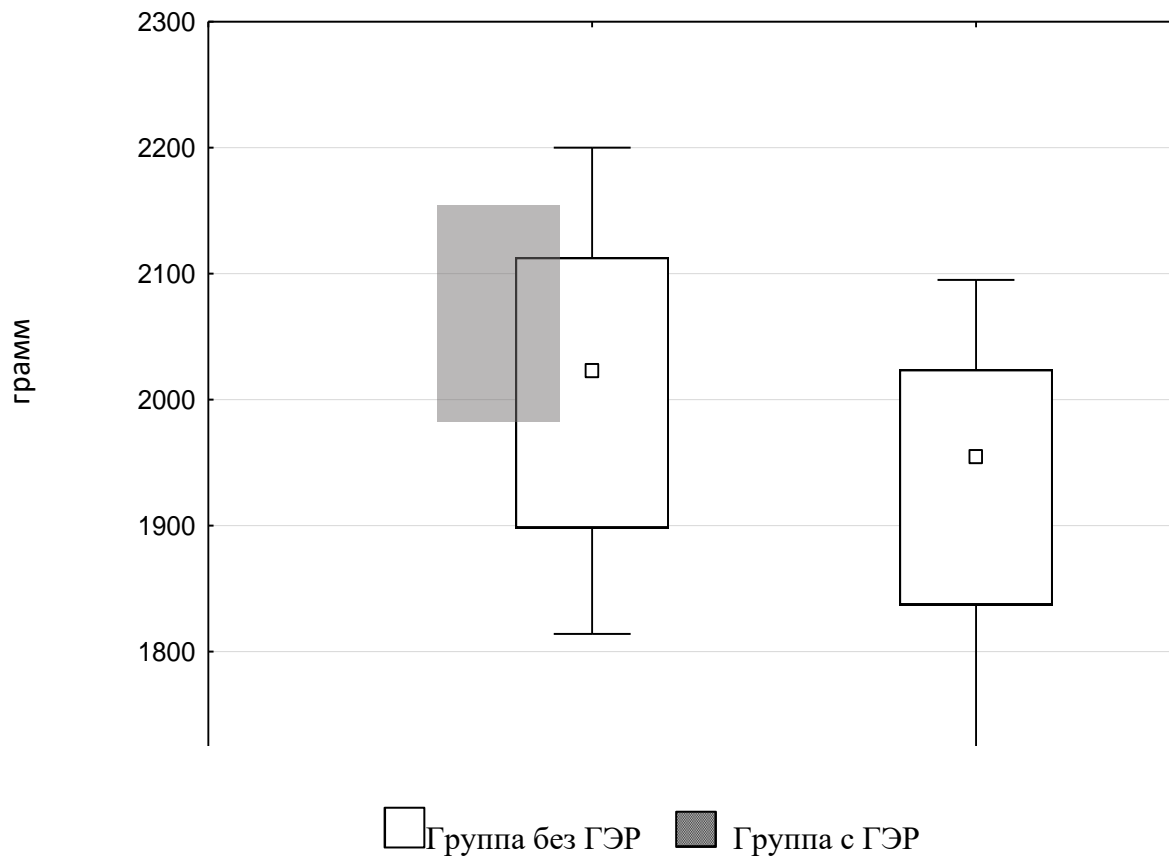


Рисунок 3.3 – Масса тела на 10 день проводимой АР терапии

### 3.3 Длительность пребывания в ПИТиР

Время пребывания в ПИТиР у детей с диагнозом ГЭР было значительно выше и составляло 17 (15–20) дней, тогда как у детей без гастроэзофагеального рефлюкса 12 (9.5–14.5) дней ( $p < 0.01$ ) (рисунок 3.4).

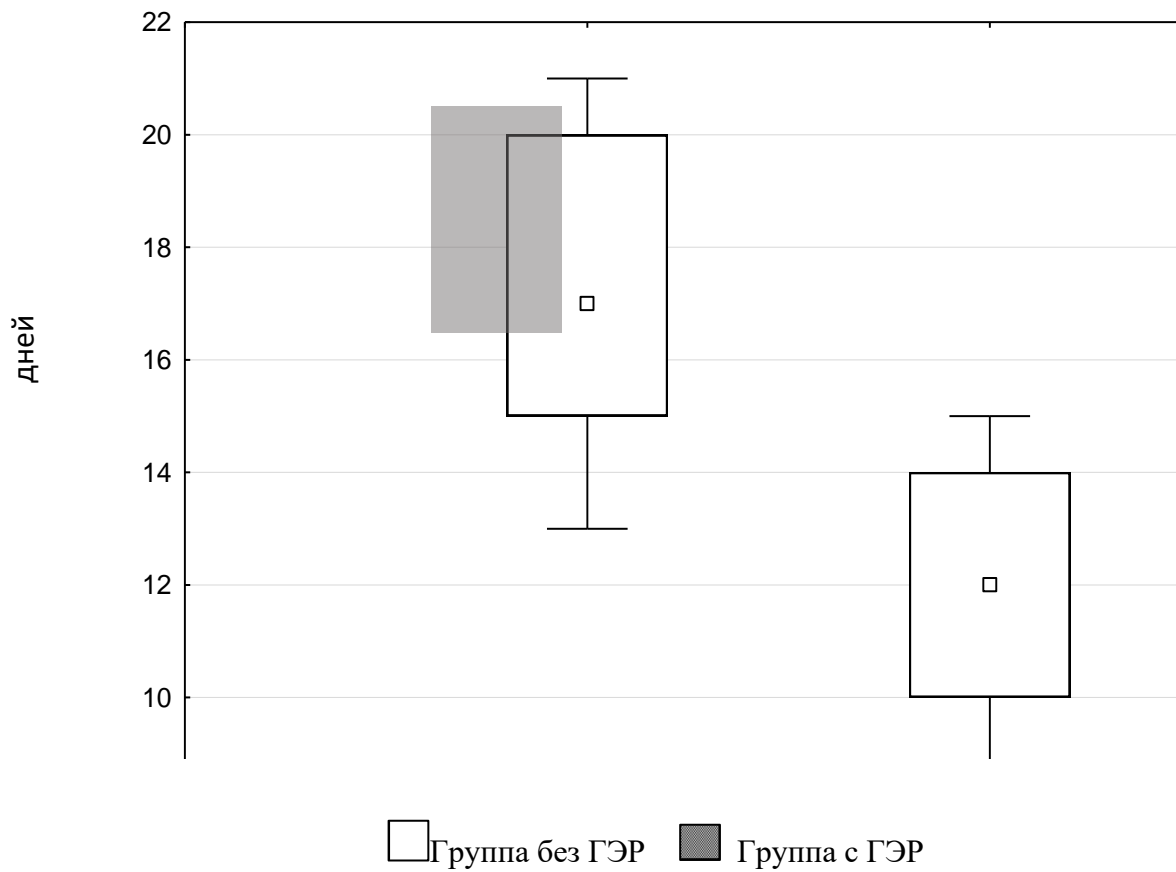


Рисунок 3.4 – Длительность пребывания в ПИТиР

Показатели продолжительности пребывания в стационаре для детей с ГЭР составила 49 (34–74) дней, против 37 (34–46) дней у детей без ГЭР ( $p_U < 0.01$ ) (рисунок 3.5).

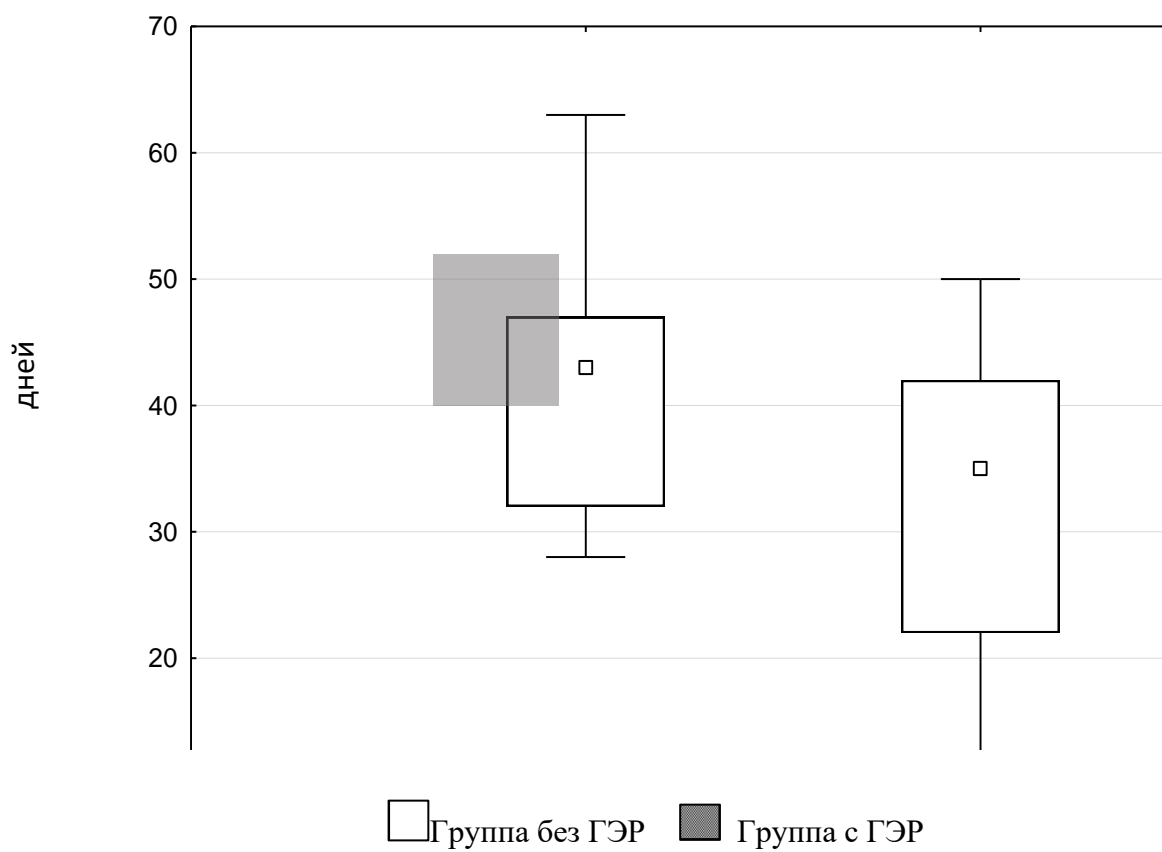


Рисунок 3.5 – Продолжительность пребывания в стационаре

### 3.4 Биохимические показатели

Таблица 3.1 – Показатели биохимического анализа крови

Показатель	У детей с ГЭР, n = 51		Уровень значимости (p)	У детей без ГЭР, n = 22		Уровень значимости (p)
	1-й день	10-й день		1-й день	10-й день	
Мочевина, ммоль/л	3,0 (2,2–3,5)	4,0 (3,0–4,8)	(p <sub>U</sub> >0,05)	3,2 (2,5–3,9)	4,1 (3,2–5,4)	(p <sub>U</sub> >0,05)
Креатинин, мкмоль/л	54,4 (28,2–56,5)	49,1 (33,3–58,7)	(p <sub>U</sub> >0,05)	50,5 (30,3–53,9)	54,3 (30,2–52,6)	(p <sub>U</sub> >0,05)
Глюкоза, ммоль/л	4,2 (3,6–7,1)	4,9 (3,8–5,1)	(p <sub>U</sub> >0,05)	5,9 (3,3–7,8)	5,3 (4,5–6,9)	(p <sub>U</sub> >0,05)
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,1 (3,5–4,5)	3,9 (3,4–4,2)	(p <sub>U</sub> >0,05)	3,8 (3,5–4,2)	4,1 (4,0–5,3)	(p <sub>U</sub> >0,05)
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	137,5 (136,0– 142,6)	138,10 (136,4– 141,6)	(p <sub>U</sub> >0,05)	139,3 (137,0–141,6)	138,1 (136,6– 140,9)	(p <sub>U</sub> >0,05)
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,15 (1,1–1,5)	1,3 (1,1–1,4)	(p <sub>U</sub> >0,05)	1,1 (1,1–1,3)	1,3 (1,0–1,4)	(p <sub>U</sub> >0,05)
Общий белок, г/л	49,2 (42,0–53,3)	36,1 (33,9–40,2)	(p <sub>U</sub> >0,05)	44,2 (36,1–50,3)	46,9 (42,3–50,6)	(p <sub>U</sub> >0,05)

Уровень мочевины в группе детей с ГЭР в первые сутки был 3,0 (2,2–3,5) ммоль/л, в группе детей без гастроэзофагеального рефлюкса – 3,2 (2,5–3,9) ммоль/л. На десятый день наблюдения значимых изменений в исследуемых группах не было. Так, в группе детей с ГЭР уровень мочевины был 4,0 (3,0–4,8) ммоль/л, в группе детей без гастроэзофагеального рефлюкса – 4,1 (3,2–5,4) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Аналогичные результаты были получены при анализе уровня креатинина. Так, в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом в первые сутки креатинин был 54,4 (28,2–56,5) мкмоль/л, в группе детей без гастроэзофагеального рефлюкса – 49,1 (33,3–58,7) мкмоль/л. На десятый день исследования уровень креатинина в группе с ГЭР – 50,5 (30,3–53,9) мкмоль/л, в группе детей без ГЭР – 54,3 (30,2–52,6) мкмоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Уровень глюкозы в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом в первые сутки был 4,2 (3,6–7,1) ммоль/л, в группе детей без ГЭР – 4,9 (3,8–5,1) ммоль/л. На десятый день исследования также не наблюдалось значимых изменений в исследуемых группах. Так, в группе детей с ГЭР уровень глюкозы был 5,9 (3,3–7,8) ммоль/л, в группе без ГЭР – 5,3 (4,5–6,9) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Уровень  $K^+$  в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом при поступлении был 4,1 (3,5–4,5) ммоль/л, в группе детей без ГЭР – 3,9 (3,4–4,2) ммоль/л. Исследование уровня  $K^+$  в динамике не выявил статистически значимых изменений. Так, на десятый день исследования в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом уровень  $K^+$  был 3,8 (3,5–4,2) ммоль/л, в группе без ГЭР – 4,1 (4,0–5,3) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Концентрация  $Na^+$  в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом при поступлении был 137,5 (136,0–142,6) ммоль/л, в группе детей без ГЭР – 139,3 (137,0–141,6) ммоль/л. При исследовании уровня концентрации  $Na^+$  в динамике не было обнаружено статистически значимых различий. Так, на 10-й день исследования в группе детей с ГЭР уровень  $Na^+$  был 138,10 (136,4–141,6), в группе без ГЭР – 138,1 (136,6–140,9) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).



Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме крови в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом при поступлении была 1,15 (1,1–1,5) ммоль/л, в группе без ГЭР – 1,3 (1,1–1,4) ммоль/л. На десятый день исследования в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом уровень  $\text{Ca}^{2+}$  был 1,1 (1,1–1,3) ммоль/л, в группе детей без ГЭР – 1,3 (1,0–1,4) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Показатели общего белка в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом в первые сутки составил 39,2 (35,3–53,3) г/л, контрольные измерения данного параметра на десятый день лечения выявили снижение концентрации общего белка до 34,1 (30,9–48,2) г/л. Уровень общего белка в первые сутки интенсивной терапии в группе детей без ГЭР был 40,2 (38,1–51,3) г/л, на десятые сутки в группе детей без ГЭР данный параметр был 46,9 (42,2–50,8) г/л ( $p_U > 0,05$ ).

### **Резюме**

Анализ кривых скорости роста плода показал, что прибавление массы тела 15–20 г/кг/сут. является нормой и разумной целью для детей, родившихся на 23–36 неделе беременности [16]. При сравнении младенцев, у которых был диагностирован ГЭР, с теми, у кого его не было, мы обнаружили, что дети с диагнозом ГЭР были более недоношенными и имели меньший вес при рождении. Это может быть связано с тем, что такие механизмы ГЭР, как транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера, чаще встречаются у недоношенных детей. Интересен тот факт, что мы обнаружили более высокую распространенность использования антирефлюксных препаратов по сравнению с распространенностью диагноза ГЭР. Это говорит о том, что антирефлюксные препараты назначаются без подтвержденного диагноза ГЭР.

В результате проведенного анализа удалось выяснить, что в 69,8% случаев пациенты имели проявления гастроэзофагеального рефлюкса, при этом частота перевода на антирефлюксную смесь была в 100% случаев. Однако среди тех, кто получал антирефлюксную терапию, гастроэзофагеальный рефлюкс был подтвержден рентгенологически только в 39,6% случаев. В 36,9% случаев дети получали антирефлюксные препараты во время госпитализации в ПИТиР, а 18,2% продолжили их получение после перевода из ПИТиР. Настораживает высокий

уровень использования прокинетиков у недоношенных детей (мотилиум), которые были назначены в 57% наблюдений. В 45,4% наблюдений дети получали ингибиторы протонной помпы (омепрозол). При анализе динамики веса установлено, что дети с диагнозом ГЭР имели среднесуточную прибавку массы тела на 32,2% меньше, чем дети без ГЭР ( $p_U < 0.01$ ). Также было выявлено снижение концентрации общего белка в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом на 14,2% больше, чем у детей без ГЭР. У 17,6% пациентов была выполнена оперативная фундопликация в связи с неэффективностью консервативной антирефлюксной терапии.

## ГЛАВА 4

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПИЛОРИЧЕСКОГО КОРМЛЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, В СРАВНЕНИИ С ГАСТРАЛЬНЫМ КОРМЛЕНИЕМ

## 4.1 Изменение клинических показателей

### 4.1.1 Динамика $\text{FiO}_2$ и длительность ИВЛ

В процессе исследования концентрация  $\text{O}_2$  во вдыхаемой газовой смеси ( $\text{FiO}_2$ ) была измерена и фиксирована в первый, пятый и десятый день после начала антирефлюксной терапии через гастральный зонд или транспилорического кормления.

При проведении ИВЛ в первый день исследования концентрация  $\text{O}_2$  во вдыхаемой газовой смеси ( $\text{FiO}_2$ ) у детей в группе клинического сравнения была 60 (50–72,5) %, у детей в основной группе – 70 (55–75) %. На пятые сутки исследования было отмечено снижение  $\text{FiO}_2$  в группе клинического сравнения до 55 (45–67,5) %, в основной группе – до 55 (50–65) %. На десятый день исследования значение  $\text{FiO}_2$  в группе клинического сравнения было равно 40 (35–52,5) %, в то время как у детей в основной группе – 35 (30–45) % ( $p_U = 0,02$ ). Таким образом, у недоношенных детей с пневмонией, получающих транспилорическое кормление при проведении ИВЛ, удалось добиться более стойкого снижения концентрации кислорода. На десятый день показатель удалось снизить на 47% (в основной группе), в то время как в группе клинического сравнения лишь на 30%. Динамика  $\text{FiO}_2$  представлена на рисунке 4.1.

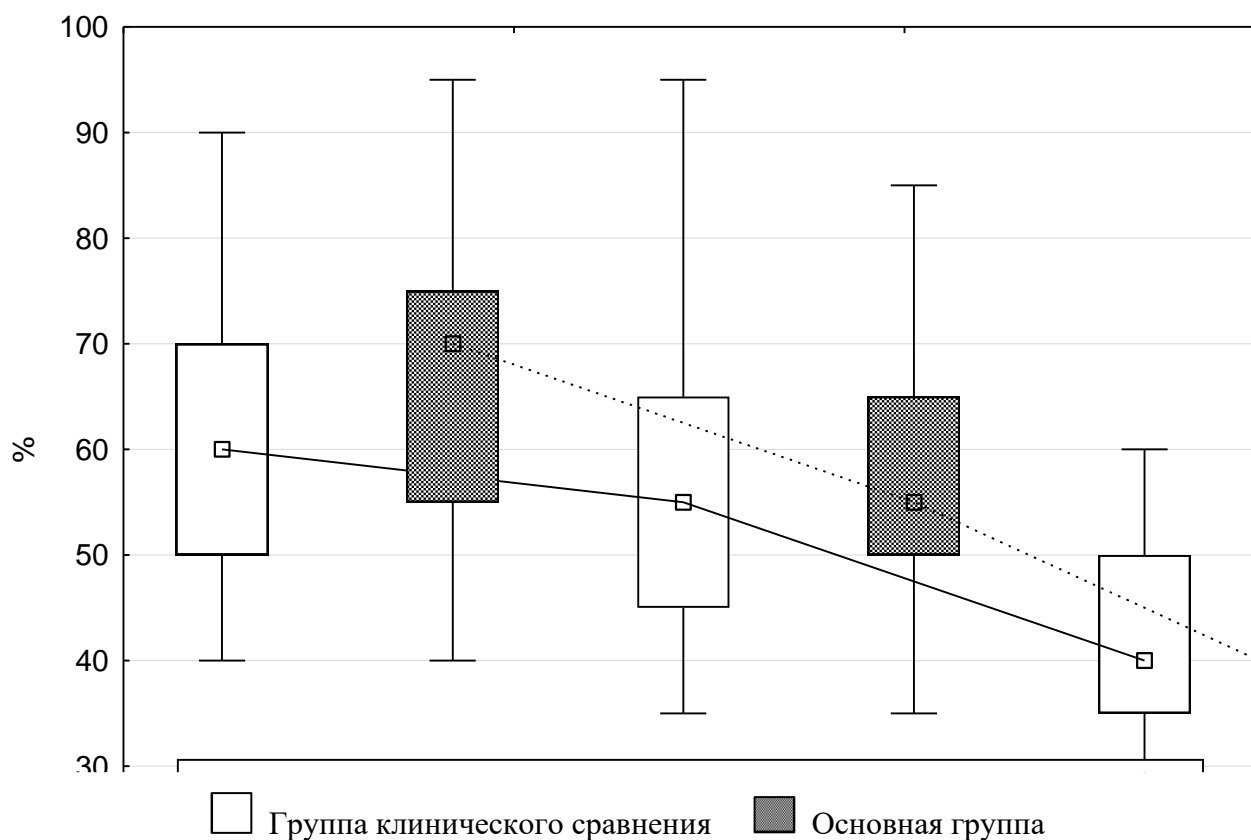


Рисунок 4.1 – Динамика FiO<sub>2</sub> (%)

Длительность ИВЛ является важным параметром, демонстрирующим эффективность проводимого лечения. Так, длительность ИВЛ в основной группе была достоверно меньше, чем в группе клинического сравнения: пациенты в группе клинического сравнения находились на ИВЛ 9 (8–10) дней, в основной группе длительность ИВЛ была 7 (5–8) дней ( $p_U < 0,01$ ) (рисунок 4.2).

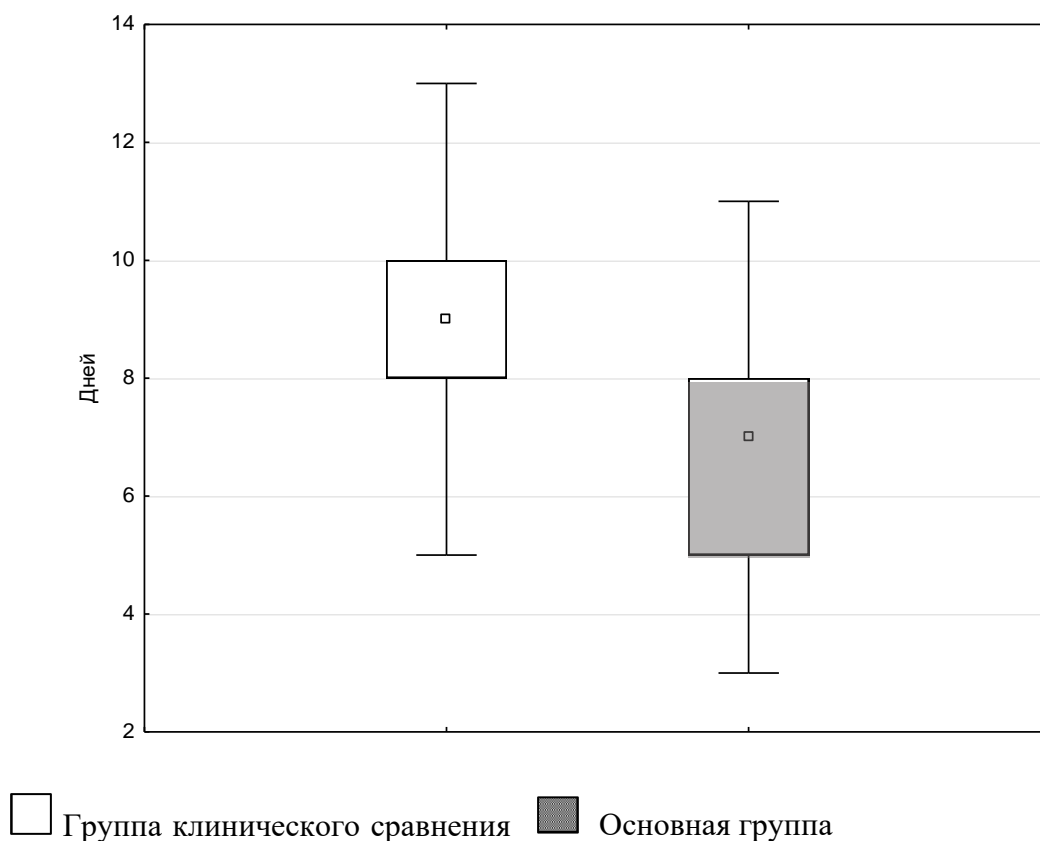


Рисунок 4.2 – Длительность ИВЛ

#### 4.1.2 Увеличение массы тела

Оценка массы тела является важным критерием, контролируемым врачами интенсивной терапии новорожденных. В процессе исследования масса тела пациентов была измерена и фиксирована при поступлении, затем в первый день начала антирефлюксной терапии через гастральный зонд или транспилорического кормления, на пятый и десятый день проводимого исследования.

В первые сутки начала антирефлюксной терапии масса тела у пациентов в группе клинического сравнения составила 2,160 (1,770–2,330) кг, в первые сутки транспилорического кормления масса тела пациентов в основной группе была 2,090 (1,800–2,230) кг. Изменение массы тела на пятый день исследования: в группе клинического сравнения масса увеличилась до 2,230 (1,852–2,360) кг, во основной группе (ТПК) до 2,150 (1,920–2,360) кг. Наиболее наглядные изменения массы тела были продемонстрированы на десятые сутки исследования. Так, масса

тела в группе клинического сравнения увеличилась до 2,260 (1,882–2,390) кг, в основной группе – до 2,180 (1,950–2,390) кг.

При анализе динамики веса за 10 дней установлено, что дети в группе клинического сравнения имели меньшую среднесуточную прибавку массы тела, чем пациенты в основной группе. В первой группе эта прибавка составила 7 (4,5–10) г, во второй – 13 (10–16) г ( $p_U < 0,01$ ) (рисунок 4.3).

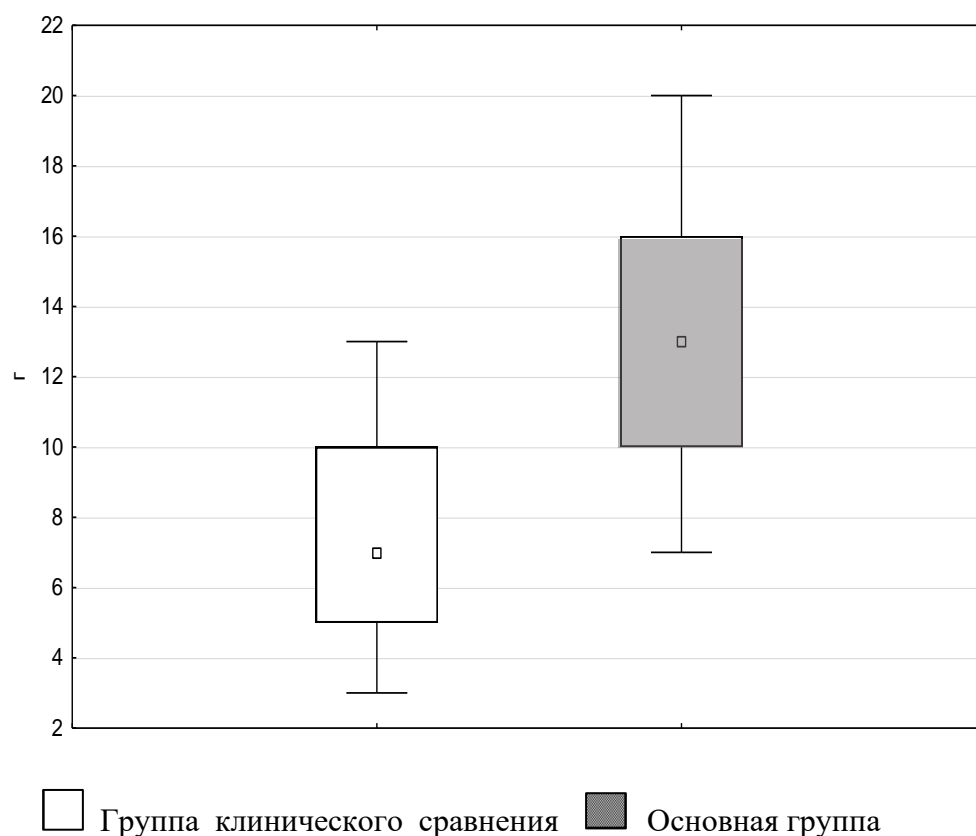


Рисунок 4.3 – Среднесуточная прибавка массы тела за 10 дней

Использование алгоритма транспилорического кормления имеет более высокую клиническую эффективность, нами отмечена существенная прибавка массы тела (от исходной) в основной группе на 46,1 % больше, чем в контрольной группе.

#### 4.1.3 Инотропная поддержка

Для лечения недостаточности кровообращения (НК) в палате интенсивной терапии использовались два кардиотонических препарата: дофамин в дозе 5–10 мкг/кг/мин. в комбинации с добутамином 3–5 мкг/кг/мин. Дозы кардиотонических

препаратов необходимые для поддержания физиологических значений артериального давления в первые сутки в основной группе составляли: дофамин 10 (5–10) мкг/кг/мин. + добутамина 5 (5–10) мкг/кг/мин., в группе клинического сравнения инфузия дофамина была в дозе 10 (5–10) мкг/кг/мин., инфузия добутамина – 5 (5–10) мкг/кг/мин. При оценке частоты назначения кардиотонической терапии было выявлено, что в группе клинического сравнения в начале исследования кардиотоническую терапию (дофамин + добутамин) получали 48% (12 пациентов из 25). В основной группе кардиотоническую терапию получал 21 пациент из 39 (53,8%). Таким образом, не было выявлено достоверных различий в частоте необходимости кардиотонической терапии в исследуемых группах.

Также была оценена длительность кардиотонической терапии. Так, длительность инфузии дофамина значительно отличалась в исследуемых группах. Длительность кардиотонической терапии в группах варьировала от 48 до 96 часов. В группе клинического сравнения продолжительность инфузии дофамина составила 64 (51–71) ч., в основной группе – 33 (27–54) ч. ( $p_U < 0.01$ ). Потребность в инотропной поддержке представлена на рисунке 4.4.

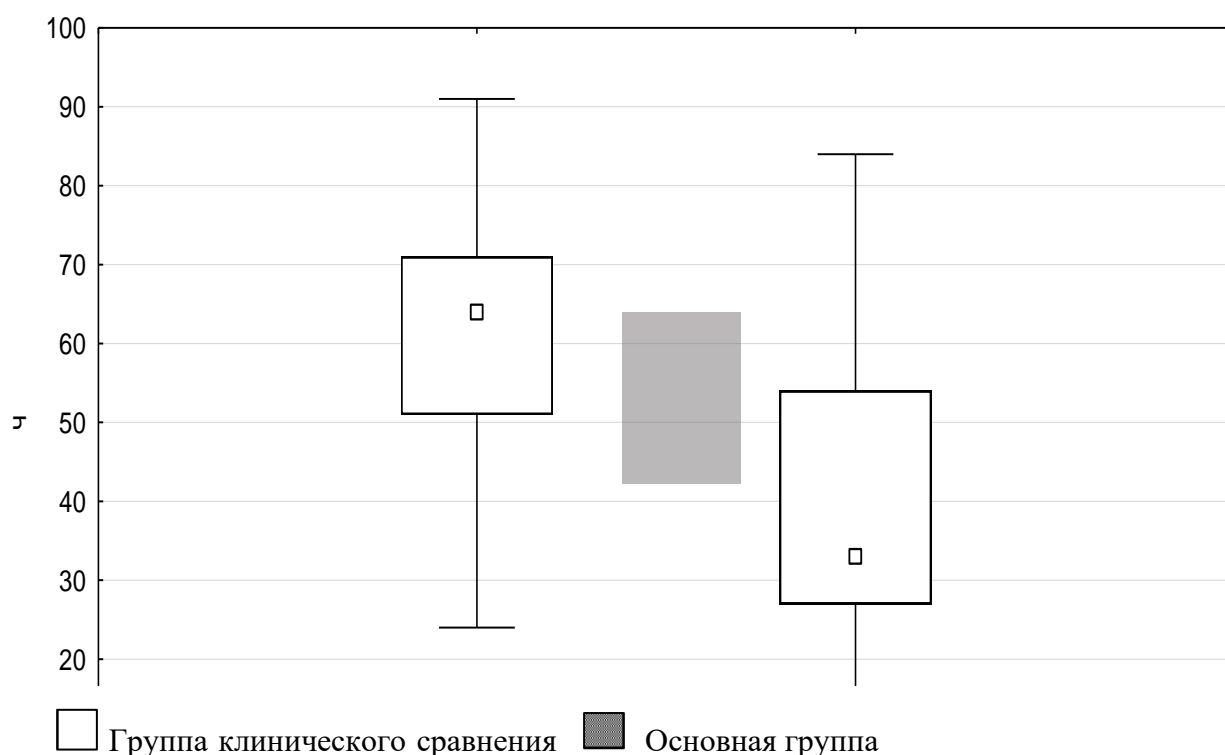


Рисунок 4.4 – Длительность кардиотонической поддержки

Таким образом, при поступлении не было выявлено достоверных отличий в величине необходимой дозы дофамина/добутамина, однако продолжительность кардиотонической терапии в основной группе была значительно меньше, чем в группе клинического сравнения.

#### 4.1.4 Длительность пребывания в стационаре

Важным показателем, характеризующим качество проведенного лечения больного, является продолжительность пребывания пациента в ПИТиР.

При анализе этого показателя между сравниваемыми группами были выявлены значимые различия. Так, в основной группе пациентов (получающих транспилорическое кормление) длительность пребывания в стационаре составила 35 (22–42) дней, в то время как в группе клинического сравнения 43 (32–47) дня ( $p_U < 0,01$ ) (рисунок 4.5).

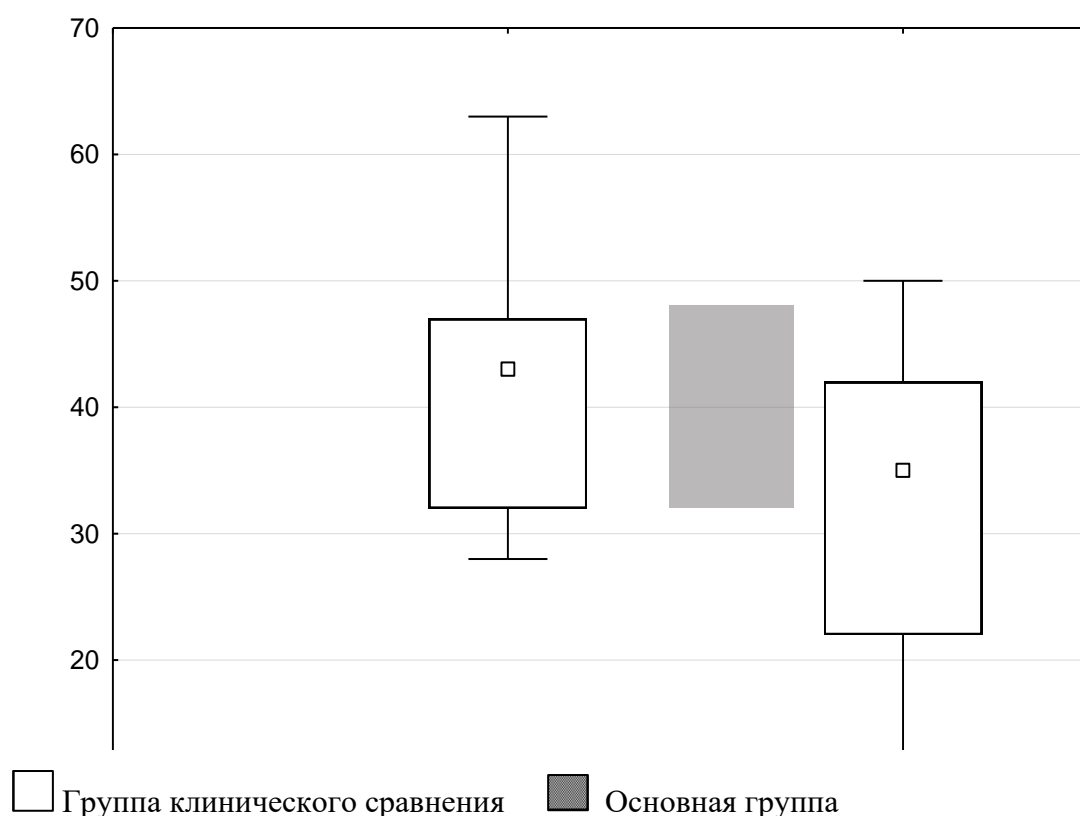


Рисунок 4.5 – Длительность пребывания в стационаре



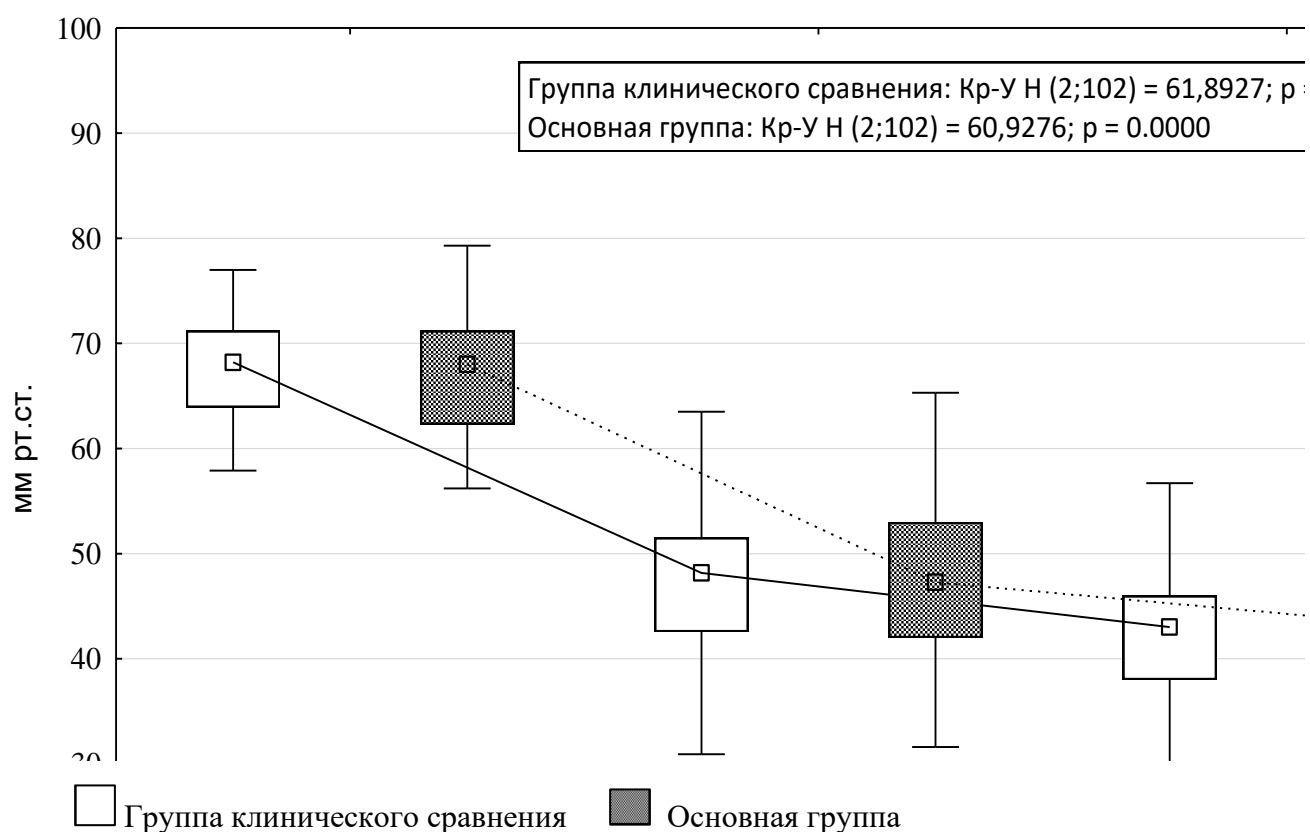
## 4.2 Лабораторные изменения

### 4.2.1 Динамика показателей газового состава и кислотно-щелочного состояния крови

Анализ газового состава крови у недоношенных детей при поступлении выявил респираторный ацидоз и гиперкапнию. Так, значения рН в первые сутки у детей в основной группе составили 7,22 (7,16–7,24), у детей в группе клинического сравнения – 7,21 (7,16–7,24). На пятый день исследования явления респираторного ацидоза были купированы и были получены следующие данные: уровень рН крови у детей в основной группе составил 7,3 (7,3–7,4) мм рт. ст., в группе клинического сравнения – 7,29 (7,29–7,4) мм рт. ст. Сопоставимые результаты были получены также на десятый день исследования: уровень рН крови у детей в основной группе составил 7,38 (7,36–7,4) мм рт. ст., в группе клинического сравнения – 7,37 (7,35–7,4) мм рт. ст. ( $p_U > 0,05$ )

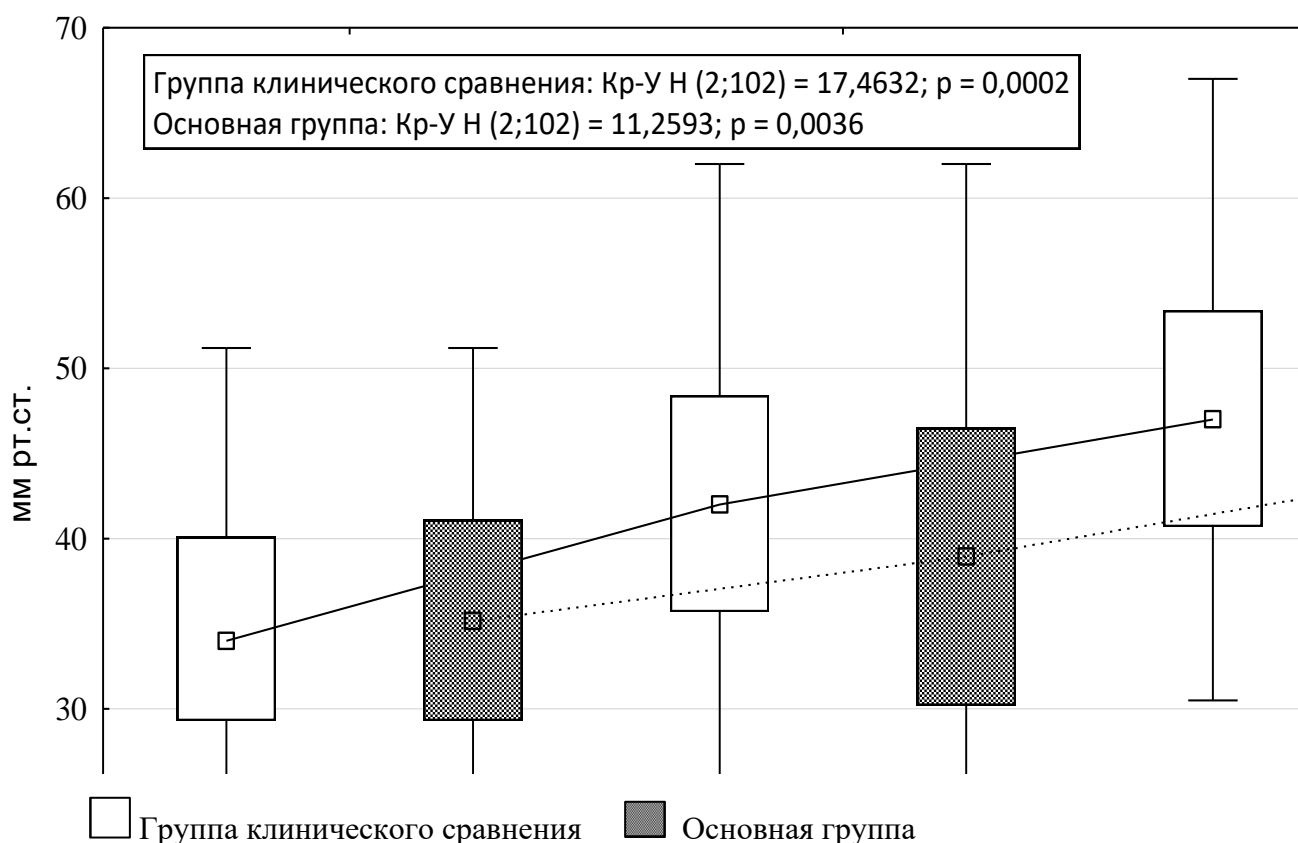
Уровень парциального напряжения углекислого газа ( $pCO_2$ ) венозной крови в первые сутки у пациентов в группе клинического сравнения составил 68,2 (63,6–71,2) мм рт. ст., в основной группе детей  $pCO_2$  – 70,1 (60,4–77,3) мм рт. ст. При анализе изменений  $pCO_2$  на пятые сутки лечения было выявлено значительное снижение уровня  $pCO_2$  в сравнении с первыми сутками у пациентов обеих групп. Так,  $pCO_2$  в группе клинического сравнения было равно 48,2 (42,1–51,8) мм рт. ст., в основной группе  $pCO_2$  соответствовало 47,2 (42,1–53,4) мм рт. ст. В дальнейшем наблюдалось незначительное снижение  $pCO_2$  в крови: на десятые сутки уровень  $pCO_2$  у детей в группе клинического сравнения составил 43,5 (38,2–46,1) мм рт. ст., у детей в основной группе – 40,6 (30,2–49,5) мм рт. ст. ( $p_U > 0,05$ )

Динамика  $pCO_2$  представлена на рисунке 4.6.

Рисунок 4.6 – Динамика  $pCO_2$ 

Достоверных различий парциального напряжения кислорода ( $pO_2$ ) между обследуемыми группами отмечено не было. Так, значения  $pO_2$  венозной крови у детей в первые сутки в основной группе составили 34,1 (29,9–40,1) мм рт. ст., в группе клинического сравнения – 35,2 (29,3–41,3) мм рт. ст. При анализе КЩС на пятые сутки проводимого лечения было выявлено значительное увеличение уровня  $pO_2$  у пациентов исследуемых групп: в основной группе этот показатель был равен 42,2 (35,9–48,2) мм рт. ст., в группе клинического сравнения 40,1 (30,9–46,4) мм рт. ст. Значение  $pO_2$  венозной крови на десятый день после начала аппаратной ИВЛ у детей основной группы равнялось 47,2 (41,3–53,8) мм рт. ст., у детей в группе клинического сравнения – 44,2 (36,1–52,6) мм рт. ст. ( $p_U > 0,05$ )

Изменения  $pO_2$  представлены на рисунке 4.7.

Рисунок 4.7 – Изменение  $pO_2$ 

Уровень  $HCO_3$  в основной группе в первые сутки был равен 22,2 (19,4–25,5) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 25,9 (24,2–27,0) ммоль/л. На десятый день исследования также не наблюдалось значимых изменений в исследуемых группах: в основной группе уровень  $HCO_3$  был 22,4 (19,4–25,0) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 23,6 (21,2–26,4) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

#### 4.2.2 Лабораторные изменения в общем анализе крови

Количество тромбоцитов в основной группе в первые сутки было равно 121,9 (102,1–138,8)  $\times 10^9$ /л, в группе клинического сравнения – 111,5 (100,3–173,5)  $\times 10^9$ /л. На десятый день исследования значимых изменений в исследуемых группах выявлено не было. В основной группе этот показатель составил 122,7 (100,4–144,9)  $\times 10^9$ /л, в группе клинического сравнения – 110,4 (100,3–150,9)  $\times 10^9$ /л.

Лейкоцитоз в основной группе в первые сутки был равен 20,2 (16,8–22,8)  $\times 10^9/\text{л}$ . На фоне проводимого лечения нами было отмечено стойкое снижение лейкоцитоза. Так, на пятые сутки уровень лейкоцитоза был 9,5 (7,7–13,3)  $\times 10^9/\text{л}$ , в дальнейшем на десятые сутки – 6,8 (5,5–9,5)  $\times 10^9/\text{л}$  ( $p_U > 0,05$ ).

Уровень лейкоцитоза в группе клинического сравнения в первые сутки составил 18,2 (12,8–19,0)  $\times 10^9/\text{л}$ , на пятые сутки – 13,5 (9,3–13,8)  $\times 10^9/\text{л}$ , а на десятые сутки – 12,8 (9,8–13,0)  $\times 10^9/\text{л}$ .

В процессе интенсивной терапии отмечено снижение лейкоцитоза в основной группе в 2,97 раза, в группе клинического сравнения лишь в 1,4 раза ( $p_U < 0,01$ ) (рисунок 4.8).

Так же были выявлены характерные изменения количества палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле в первый, пятый и десятый дни в исследуемых группах. Так, в контрольной группе в первые сутки уровень палочкоядерных нейтрофилов был 12,3 (8,2–17,7) %, в основной группе – 15,2 (12,1–22,4) %, на пятый день исследования значения в основной группе составили 7,6 (5,3–11,3) %, в контрольной группе – 10,1 (8,4–14,1) %, на десятые сутки в основной – 3,0 (2,1–4,4) %, в контрольной – 5,9 (3,1–7,7) % соответственно ( $p_U > 0,05$ ) (рисунок 4.9).

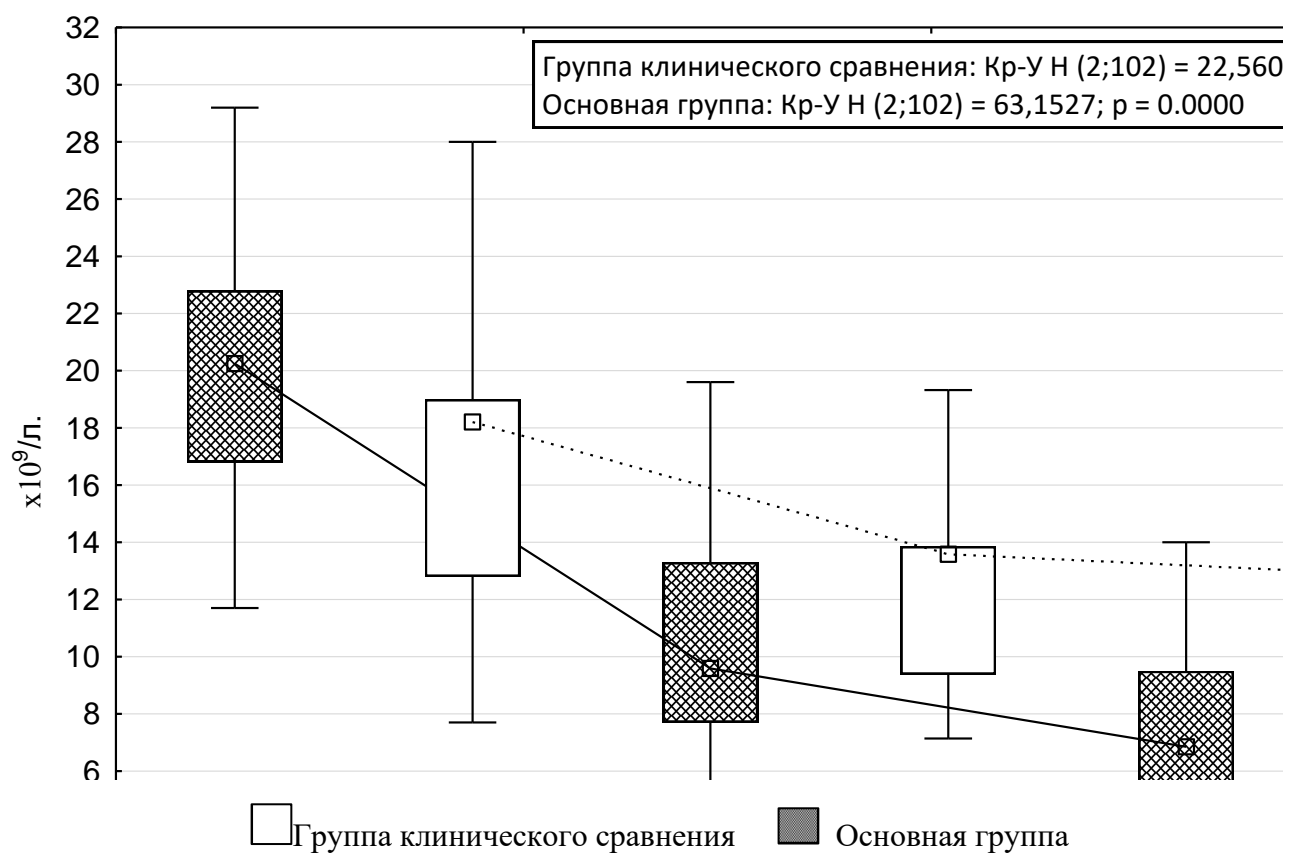


Рисунок 4.8 – Изменение лейкоцитоза в сравниваемых группах

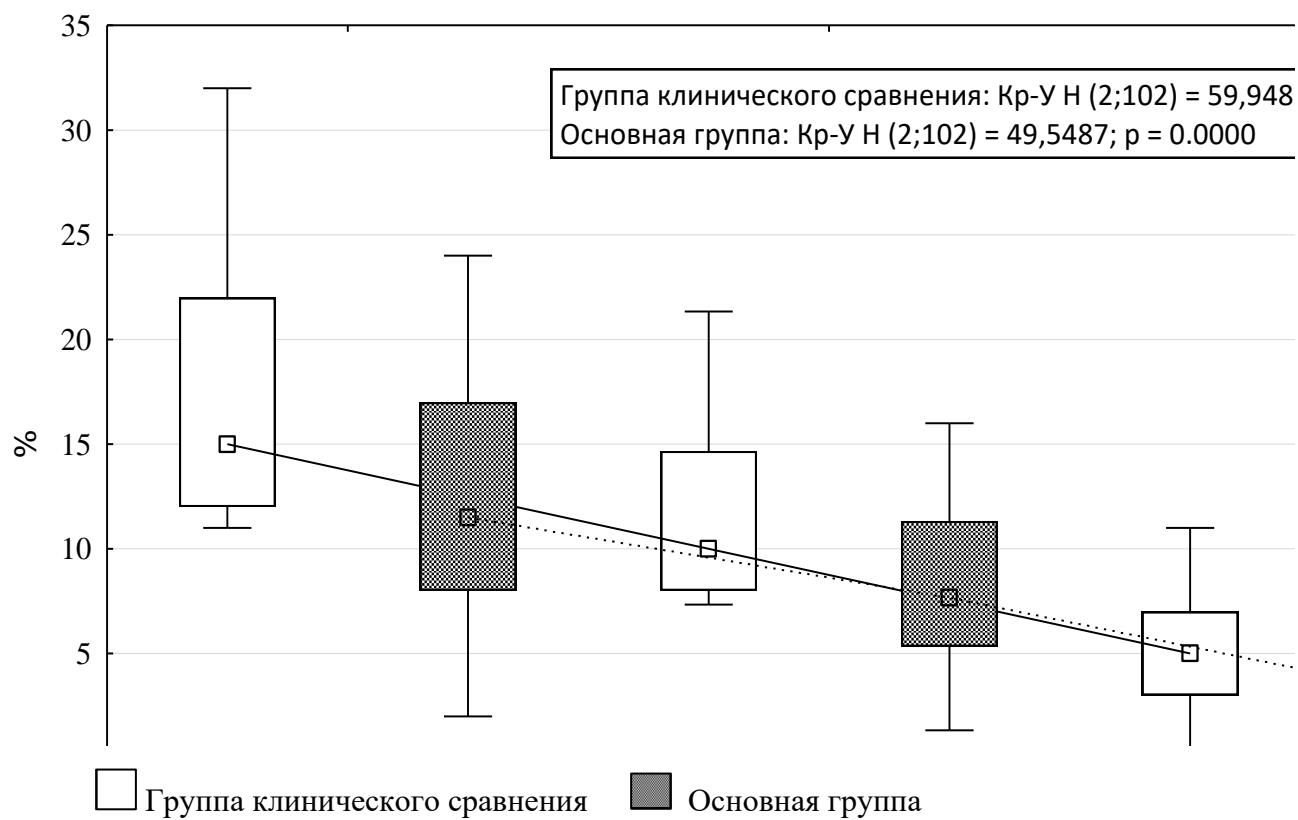


Рисунок 4.9 – Динамика количества палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле

### 4.2.3 Лабораторные изменения в биохимическом анализе крови

Уровень мочевины в основной группе в первые сутки исследования был 3,3 (2,7–3,5) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 3,2 (2,9–3,4) ммоль/л. На десятый день исследования не наблюдалось значимых изменений в исследуемых группах: в основной группе уровень мочевины был 4,2 (3,0–5,8) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 4 (3,2–5,4) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Аналогичные результаты были получены при анализе уровня креатинина. Так, в основной группе в первые сутки креатинин был 37,9 (28,6–56,9) мкмоль/л, в группе клинического сравнения – 38,1 (33,1–57,7) мкмоль/л. На десятый день исследования уровень креатинина в основной группе составил 38,5 (30,5–53,4) мкмоль/л, в группе клинического сравнения – 40,3 (32,9–53,1) мкмоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Уровень глюкозы в основной группе в первые сутки был 4,5 (3,5–7,2) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 4,7 (3,8–5,9) ммоль/л. На десятый день исследования также не наблюдалось значимых изменений в исследуемых группах: в основной группе уровень глюкозы был 5,1 (3,2–7,7) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 5,3 (4,1–6,9) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Уровень  $K^+$  в основной группе при поступлении был 4,1 (3,5–4,5) ммоль/л, в группе клинического сравнения 3,9 (3,4–4,2) ммоль/л. Исследование уровня  $K^+$  в динамике не выявил статистически значимых изменений: на десятый день исследования в основной группе уровень  $K^+$  был 3,8 (3,5–4,2) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 4,1 (4,0–5,3) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Концентрация  $Na^+$  в плазме крови в основной группе в первые сутки была 137,5 (136,0–142,6) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 139,3 (137,0–141,6) ммоль/л. На десятый день исследования в основной группе уровень  $Na^+$  был 138,1 (136,4–141,6) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 138,1 (136,6–140,9) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Концентрация  $Ca^{2+}$  в плазме крови в основной группе в первый день исследования был 1,1 (1,0–1,3) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 1,0 (1,0–1,2) ммоль/л. На десятый день исследования в основной группе уровень  $Ca^{2+}$

был 1,1 (1,1–1,3) ммоль/л, в группе клинического сравнения – 1,0 (1,0–1,2) ммоль/л ( $p_U > 0,05$ ).

Показатели общего белка в группе клинического сравнения в первые сутки исследования составили 49,9 (42,8–53,7) г/л, проведенные изменения данного параметра на пятый и десятый день исследования выявили снижение концентрации общего белка до 44,1 (38,0–48,2) и 36,5 (32,2–40,1) г/л соответственно. При проведении транспилорического кормления уровень общего белка в первые сутки в основной группе был 45,2 (37,1–50,6) г/л, при этом значимых изменений уровня общего белка на пятые и десятые сутки не наблюдалось: 44,9 (38,8–45,9) и 47,9 (42,7–50,5) г/л соответственно ( $p_U < 0,01$ ).

Между сравниваемыми группами выявлены статистически значимые различия в уровне общего белка на десятый день исследования, при использовании транспилорического кормления уровень общего белка в основной группе увеличился на 4%, в то время как в группе клинического сравнения снизился на 25%. Динамика показателей представлена на рисунке 4.10.

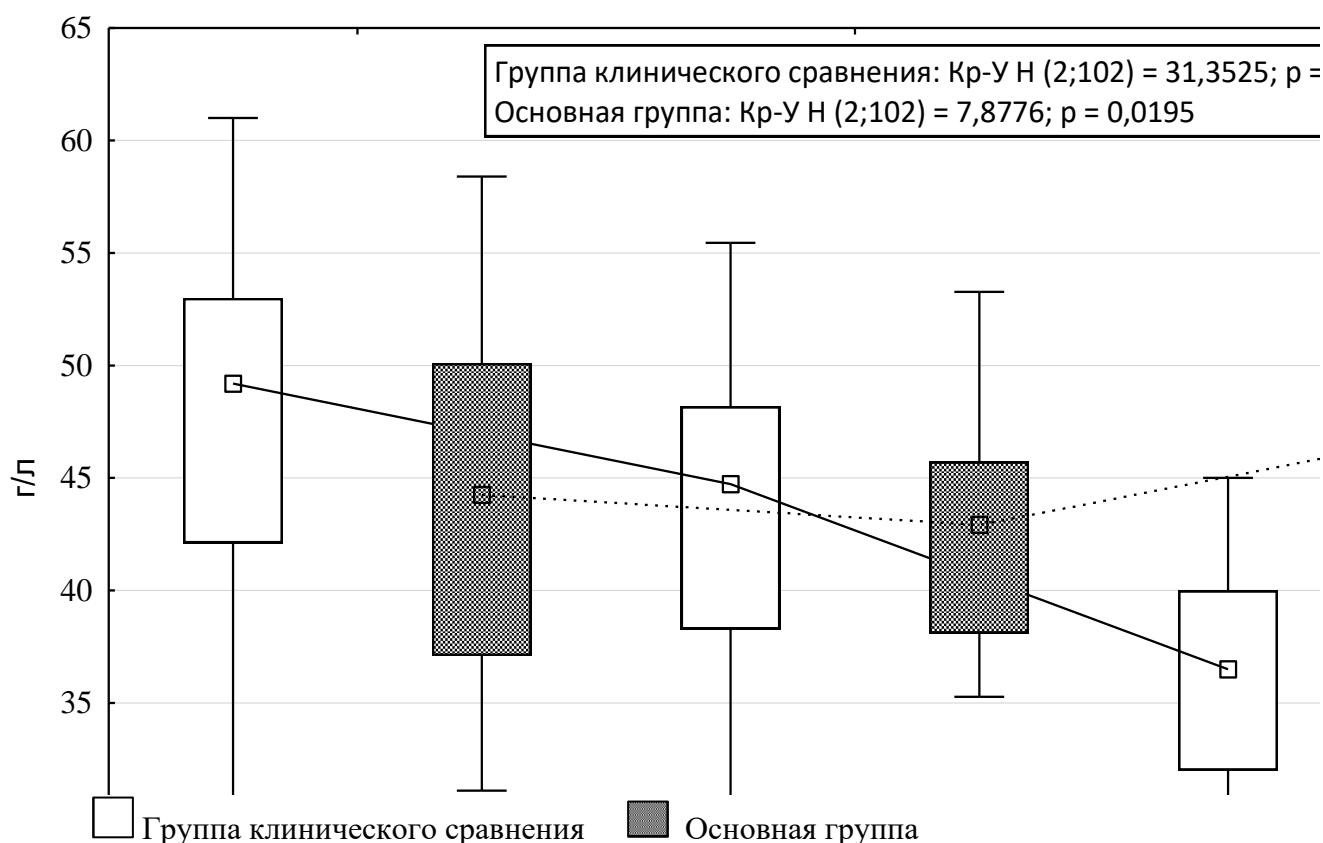


Рисунок 4.10 – Уровень белка (общего) в сравниваемых группах

Анализ концентрации альбумина в сравниваемых группах в первые сутки исследования статистически достоверных различий не выявил. Так, в группе клинического сравнения она составила 29,2 (25,6–31,9) г/л, в основной – 26,1 (22,9–30,8) г/л. При анализе уровня альбумина на пятые сутки исследования выявлено, что в группе клинического сравнения уровень альбумина был 34,9 (30,2–37,9) г/л, в основной группе – 35,0 (22,1–38,9) г/л. При анализе уровня альбумина на десятые сутки выявлено незначительное увеличение уровня альбумина в основной группе до 38,7 (33,9–40,8) г/л, однако в группе клинического сравнения произошло снижение до 28,5 (25,1–31,8) г/л. ( $p_U < 0,01$ ). Динамика показателей представлена на рисунке 4.11.

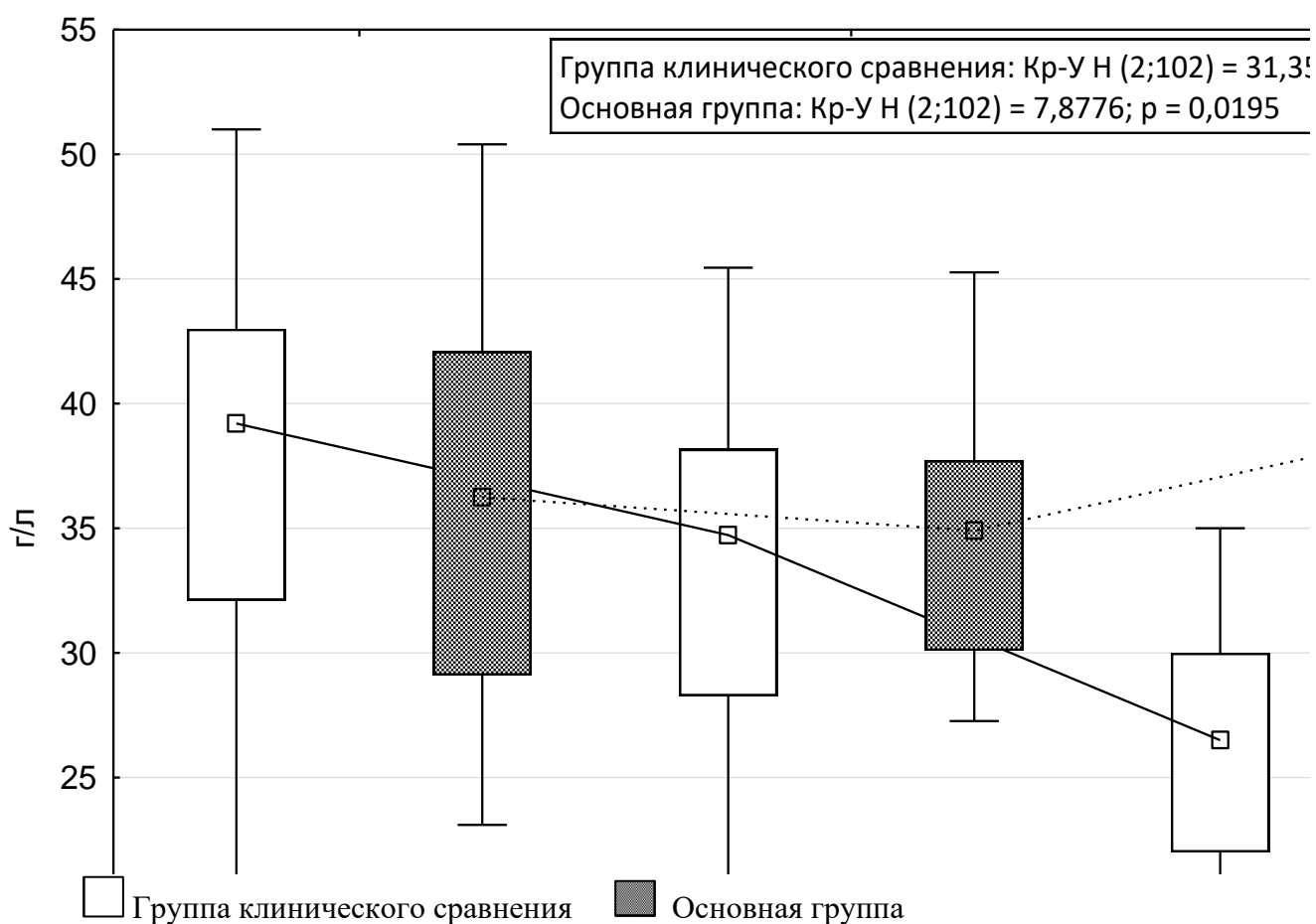


Рисунок 4.11 – Изменение уровня альбумина в сравниваемых группах

### Резюме

Проведенное проспективное исследование продемонстрировало явные преимущества транспилорического кормления при гастроэзофагеальном рефлюксе у недоношенных детей на искусственной вентиляции легких. Так, было



выявлено, что пациенты в группе клинического сравнения на десятый день исследования требовали более высокие концентрации кислорода, чем пациенты из основной группы получающих кормление через транспилорический зонд – 40 (35–52,5) % и 35 (30–45) % соответственно. Таким образом, выявлено более стойкое снижение концентрации  $O_2$  во вдыхаемой газовой смеси при проведении ИВЛ у детей, получающих транспилорическое кормление. В процентном соотношении в группе ТПК этот показатель удалось снизить на 50 %, в группе ГК лишь на 33 %.

Анализ продолжительности ИВЛ в ПИТиР выявил статистически значимые различия: длительность ИВЛ в группе клинического сравнения была 9 (8–10) дней, в то время как в основной группе 7 (5–8) дней.

Также время пребывания пациентов в стационаре было существенно меньше в группе пациентов получающих транспилорическое кормление: длительность пребывания в стационаре в основной группе составила 35 (22–42) дня, а в группе клинического сравнения – 43 (32–47) дня ( $p_U < 0,01$ ).

При оценке длительности использования кардиотонической поддержки было выявлено, что проведение инфузии дофамина и добутамина значительно отличалось в исследуемых группах. В группе клинического сравнения длительность инфузии кардиотонических препаратов была в 2 раза больше, чем в основной группе.

Анализ параметров гомеостаза на десятые сутки показал, что в основной группе, получившей транспилорическое кормление, уровень общего белка увеличился на 4%, в то время как в группе клинического сравнения снизился на 25%. Так же уровень сывороточного альбумина в основной группе был достоверно выше, чем в группе клинического сравнения ( $p_U < 0,01$ ).

В обеих группах в результате проводимого лечения наблюдалось снижение уровня лейкоцитоза, при этом в основной отмечено снижение лейкоцитоза в 2,9 раза, в группе клинического сравнения лишь в 1,4 раза.

Использование алгоритма транспилорического кормления имеет более высокую клиническую эффективность, нами отмечена существенная прибавка

массы тела (от исходной) в основной группе на 46,1 % больше, чем в контрольной группе.

## ГЛАВА 5

### «СЛЕПОЙ» МЕТОД УСТАНОВКИ ТРАНСПИЛОРИЧЕСКОГО ЗОНДА В СРАВНЕНИИ С УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ

#### 5.1 Описание методов установки

В процессе данного исследования была применена методика установки ТПЗ под контролем УЗИ в сравнении со «слепым» методом размещения. В исследовании были использованы зонды размером 5Fr или 6Fr. Так как зонды малого размера являются достаточно мягким, то с целью придания зонду упругости при установке зонда под УЗ контролем мы использовали металлический проводник с витым мягким концом. Глубина введения зонда была строго индивидуальной. Зонд устанавливали исключительно через носовой ход, чтобы минимизировать риск возможной дислокации при спонтанной экстубации пациента.

При установке зонда «вслепую» манипуляцию выполнял средний медицинский персонал. Зонд также вводили через ноздрю в полость желудка, пациента при этом укладывали на правый бок. Для стимулирования открытия привратника во время продвижения зонда выполняли одномоментное болюсное введение воздуха или физиологического раствора натрия хлорида (5–10 мл). Затем продолжали вводить зонд до заранее отмеренной длины с интервалом 1 см каждые 5 минут. В завершение манипуляции в зонд вводили 0,5 мл рентген контрастного вещества (Омнипак®) и выполняли обзорную рентгенограмму брюшной полости. Чем и подтверждалась корректность установки зонда.

При установке под УЗ контролем использовали ультразвуковой портативный сканер Mind-Ray M7 (производства Китая). В момент манипуляции пациент был уложен в положение лежа на спине. При проведении ультразвукового сканирования использовался линейный трансдюсер с разрешением от 10 до 12 МГц. Ультразвуковая визуализация проводилась в серо-шкальном режиме (В-режим). В результате оценки с помощью сонографии, проведенной перед установкой ТПЗ, пилорический канал был визуализирован у

100% пациентов. Процесс размещения транспилорического зонда проводился в соответствии с уникальным алгоритмом. Зонд с введённым в него металлическим проводником, установленный назогастрально, плавно продвигался до пилорического отдела, затем зонд фиксировали. Последующие продвижения (в среднем на 1 см) осуществляли с интервалом в 5 минут до ранее отмеренной глубины. В завершение манипуляции, из зонда извлекался проводник и в него вводилось 5 мл физиологического раствора натрия хлорида (чтобы убедиться, что дистальный конец транспилорического зонда находится за пределами пилорической области). Если после введения физиологического раствора натрия хлорида в просвете ДПК появлялось анэхогенное содержимое, то постановка зонда считалась успешной. После установки ТПЗ расположение также подтверждалось рентгенологически, в зонд вводили Омнипак® (рентген контрастный препарат) в объеме 0,5 мл для улучшения визуализации зонда.

Осложнений во время проведения процедуры у недоношенных детей не было.

Врачи, описывающие рентгенограммы, не имели информации о результатах УЗИ.

В группу, где была использована установка зонда «вслепую», вошли 25 пациентов. В группу, в которой зонд устанавливался под УЗИ контролем – 64 пациента.

## **5.2 Частота успешной установки зонда**

Частота успешной «слепой» установки зонда составила 36 % (9 случаев из 25), в группе, где была использована методика установки зонда под ультразвуковым контролем, – 96,8 % (62 случая из 64) ( $p_F < 0,01$ ).

## **5.3 Количество попыток**

Только 2 случая из 9 в группе «слепого» размещения были успешными при первой попытке установки, в группе, где была использована методика размещения транспилорического зонда под контролем УЗИ, успешными были 58 случаев из 64 при первом размещении ( $p_F < 0,01$ ). В 3 случаях из 9 в группе «слепого»

размещения вторая попытка установки зонда оказалась успешной. Четырем пациентам из девяти в группе «слепого» размещения потребовалось более 2 попыток для успешного «слепого» размещения транспилорического зонда.

#### **5.4 Продолжительность установки**

Необходимое время для постановки ТПЗ под ультразвуковым контролем составило 17,0 (14,0–25,5) мин., при этом время размещения было значительно больше в группе, где была использована установка зонда «вслепую» – 34,0 (18,0–55,5) мин. ( $p_U=0,02$ ).

#### **5.5 Сравнение ультразвукового метода контроля с рентгенологическим методом контроля позиции зонда**

Сравнение ультразвукового метода контроля с рентгенологическим показало, что у 25 пациентов (38%) имело место полное совпадение рентгенологического и ультразвукового контроля положения ТПЗ, однако в 62% случаев (у 39 пациентов) рентгенолог не определил точное расположение дистального конца установленного зонда. В завершение исследования были выявлены статистически значимые различия между ультразвуковым контролем постановки ТПЗ в сравнении с рентгенологическим исследованием ( $p_F < 0,01$ ). Так визуализация транспилорического зонда была лучше под УЗ контролем.

#### **5.6 Анализ лучевой нагрузки**

Недоношенному пациенту за время нахождения в ПИТиР, как правило, проводят рентгенологические исследования неоднократно. Поскольку допустимая лучевая нагрузка у недоношенных ограничена и не должна превышать 1 мЗв в год, использование рентгенологического метода для контроля ТПЗ сопряжено с повышенной лучевой нагрузкой. В среднем пациенту за время нахождения в ПИТиР проводят 4 рентгенологических исследования, одна обзорная рентгенография грудной клетки равна 0,06 мЗв. Учитывая, что успешная установка ТПЗ при «слепом» методе с первой попытки возможна только в 22,2%

случаев, с большей долей вероятности ребенку будут выполнены повторные рентгенологические исследования, что увеличивает лучевую нагрузку ( $p_F < 0,01$ ).

### Резюме

В настоящее время сообщается о различных методах и устройствах для размещения транспилорического зонда. Наше исследование показало, что УЗИ для определения местоположения транспилорического зонда имеет определенные преимущества в сравнении с рентгеновским снимком. Использование УЗИ метода визуализации ТПЗ является безопасным и эффективным, УЗИ может предотвратить избыточную рентгенологическую нагрузку на пациента.

Выявлены определенные преимущества сонографии при размещении ТПЗ по сравнению с обычной рентгенографией. Так, время, необходимое для размещения транспилорического зонда под УЗ контролем, было на 33,5% меньше, чем при «слепом» размещении. Нами также отмечено, что при использовании ультразвука количество неудачных попыток было в 29 раз меньше, чем при «слепом» размещении ( $p_F < 0,01$ ).

Этот метод контроля может быть успешно применен в отделениях интенсивной терапии новорожденных и педиатрических отделениях, где имеются портативные ультразвуковые аппараты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нет сомнений, что одним из важных аспектов лечения детей, больных пневмонией, является достаточное питание. Энтеральное питание считается более физиологичным способом введения питательных веществ ребенку. В настоящее время предпринимаются попытки систематизировать методы оценки нутритивного статуса у детей и обеспечить адекватную и максимально эффективную нутритивную поддержку при уходе за больными в отделениях интенсивной терапии.

В нашей работе впервые продемонстрирована эффективность алгоритма кормления недоношенных детей с низкой- и очень низкой массой тела с пневмонией и проведением искусственной вентиляции легких путем размещения транспилорического зонда под ультразвуковым контролем во время лечения.

Данное исследование проводилось на базе ОГАУЗ ГИМДКБ в Иркутске. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск (протокол №10 от 28 ноября 2021 г.). Все законные представители детей добровольно дали согласие на участие в медицинском исследовании. В работе с детьми соблюдались этические принципы, заложенные в статье 24 Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации. При планировании исследования для определения требуемого объема выборки используется номограмма стандартизированных разностных параметров значимости и уровня мощности.

Клинические группы были сформировали по принципу однотипности алгоритма диагностики, диагноза и лечения. Пациенты, включенные в исследование, имели гестационный возраст от 28 до 35 недель. Вес обследуемых пациентов был от 1000 до 2500 грамм.

Цель исследования заключалась в улучшении результатов интенсивной терапии недоношенных детей с низкой- и очень низкой массой тела с пневмонией

на искусственной вентиляции легких с использованием транспилорического кормления.

Диссертационное исследование было проведено в два этапа. Первым этапом мы провели ретроспективное исследование, которое включило 73 истории болезней детей, получавших лечение в ПИТиР с 1 января 2018 г. по 1 января 2020 г. В нашем исследовании пациенты родились на сроке гестации 28–35 недель, имели низкую и очень низкую массу тела при рождении, подтвержденный диагноз пневмонии и нуждались в проведении ИВЛ. Пациенты в сформированной выборке были поделены на две группы, критерием для разделения был гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Первая группа включила 51-го пациента с ГЭР. Вторая группа – 22 пациентов без ГЭР.

Вторым этапом проведено проспективное лонгитудинальное исследование, проанализированы результаты обследования и лечения 64 пациентов с пневмонией и/или формированием бронхолегочной дисплазии, находящихся на аппаратной ИВЛ. Исследуемые клинические группы были сформированы по принципу однотипности алгоритма диагностики, выставленного диагноза и проводимого лечения. Пациенты, включенные в исследование, имели гестационный возраст от 28 до 35 недель. В исследование были включены дети с НМТ и ОНМТ. В ходе проспективного исследования все дети были разделены на группы. Группа клинического сравнения (первая группа, 25 пациентов), в которой при возникновении клинических проявлений ГЭР (при кормлении через желудочный зонд смесью PreNAN® Nestle) начинали консервативную антирефлюксную терапию (NAN® Антирефлюкс Nestle) через гастральный зонд. Вторая группа (основная, 39 пациентов), в которой при возникновении клинических проявлений ГЭР (при кормлении через желудочный зонд смесью PreNAN® Nestle) пациентам устанавливали транспилорический зонд под контролем УЗИ с последующим использованием Alfaré Gastro® Nestle.

Согласно цели исследования, пациенты были отобраны по следующим критериям (включения):



1. Положительное согласие законных представителей пациента на участие в данном исследовании.
2. Дети, рожденные до 36 недели гестации.
3. Однотипность обследования, верифицированный диагноз пневмонии.
4. Необходимость проведения искусственной вентиляции легких.
5. Сниженная толерантность к энтеральной нагрузке при кормлении через гастральный зонд.
6. Отсутствие ранее проводимых операций на органах ЖКТ.

Пациенты не включались в исследование, если они соответствовали следующим критериям (критерии исключения):

1. Пациенты с врожденными пороками развития.
2. Дети после перенесенного оперативного лечения на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
3. Дети, имеющие хирургическую патологию ЖКТ.
4. Пациенты с генетически детерминированными наследственными заболеваниями.

После поступления в ПИТиР пациенты в исследуемых группах оценивались по трем шкалам nSOFA (степень органной дисфункции новорожденных), NTISS (неонатальная шкала эффективности лечения) и SNAP (шкала острого состояния новорожденного). Оценка по используемым шкалам в обеих группах была сопоставима и статистически значимых различий не имела.

Функция дыхания поддерживалась аппаратом ИВЛ MAQUET (Servo-i infant) в режиме PCV.

Анализ кривых скорости роста плода показал, что прибавление массы тела на 15–20 г/кг/сут. является нормой и разумной целью для детей, родившихся на 23–36 неделе беременности [16].

При сравнении младенцев, у которых был диагностирован ГЭР, с теми, у кого его не было, мы обнаружили, что дети, имеющие проблемы с усвоением энтерального кормления, были более недоношенными и имели меньший вес при рождении. Это может быть связано с тем, что такие механизмы ГЭР, как

транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера чаще встречаются у недоношенных детей. Интересен тот факт, что мы обнаружили более высокую распространенность использования антирефлюксных препаратов по сравнению с распространенностью диагноза ГЭР. Это говорит о том, что антирефлюксные препараты назначаются без подтвержденного диагноза ГЭР.

В результате проведенного анализа удалось выяснить, что в 69,8% случаев пациенты имели проявления гастроэзофагеального рефлюкса, при этом частота перевода на антирефлюксную смесь была 100%. Однако среди тех, кто получал антирефлюксную терапию, гастроэзофагеальный рефлюкс был подтвержден рентгенологически только в 39,6% случаев. В 36,9% случаев дети получали антирефлюксные препараты во время госпитализации в ПИТиР, а 18,2% продолжили их получение после перевода из ПИТиР. Настораживает высокий уровень использования прокинетиков у недоношенных детей (мотилиум), которые были назначены в 57% наблюдений. В 45,4% наблюдений дети получали ингибиторы протонной помпы (омепрозол).

При анализе динамики веса установлено, что дети с диагнозом ГЭР имели среднесуточную прибавку массы тела на 32,2% меньше, чем дети без ГЭР. Также было выявлено снижение концентрации общего белка в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом на 14,2% больше, чем у детей без ГЭР. У 17,6% пациентов была выполнена оперативная фундопликация в связи с неэффективностью консервативной антирефлюксной терапии.

Проведенное проспективное исследование продемонстрировало явные преимущества транспилорического кормления при гастроэзофагеальном рефлюксе у недоношенных детей на искусственной вентиляции легких. Так, было выявлено, что пациенты в группе клинического сравнения на десятый день исследования требовали более высокие концентрации кислорода, чем пациенты из основной группы получающих кормление через транспилорический зонд – 40 (35–52,5) % и 35 (30–45) % соответственно. Таким образом, выявлено более стойкое снижение  $O_2$  во вдыхаемой газовой смеси при проведении ИВЛ у детей,

получающих транспилорическое кормление. В процентном отношении в группе ТПК этот показатель удалось снизить на 50 %, в группе ГК лишь на 33 %.

Анализ продолжительности ИВЛ в ПИТиР выявил статистически значимые различия. Так, длительность ИВЛ в группе клинического сравнения была 9 (8–10) дней, в то время как в основной группе – 7 (5–8) дней.

Также время пребывания пациентов в стационаре было существенно меньше в группе пациентов, получающих транспилорическое кормление: в основной группе она составила 35 (22–42) дней, а в группе клинического сравнения – 43 (32–47) дня.

При оценке длительности использования кардиотонической поддержки было выявлено, что проведение инфузии дофамина и добутамина значительно отличалось в исследуемых группах. Так, в группе клинического сравнения длительность инфузии кардиотонических препаратов была 2 раза больше, чем в основной группе.

Проведенный анализ параметров гомеостаза на десятые сутки показал, что в основной группе пациентов, получавших транспилорическое кормление, уровень общего белка увеличился на 4%, в то время как в группе клинического сравнения снизился на 25%. Так же уровень сывороточного альбумина в основной группе был достоверно выше, чем в группе клинического сравнения.

В обеих группах в результате проводимого лечения наблюдалось снижение уровня лейкоцитоза, при этом в основной отмечено снижение лейкоцитоза в 2,9 раза, в группе клинического сравнения лишь в 1,4 раза ( $p_U < 0,01$ ).

Использование алгоритма транспилорического кормления имеет более высокую клиническую эффективность, нами отмечена существенная прибавка массы тела (от исходной) в основной группе на 46,1 % больше, чем в контрольной группе ( $p_U < 0,01$ ).

Наше исследование показало, что УЗИ для определения местоположения транспилорического зонда имеет определенные преимущества в сравнении с рентгеновским снимком. Использование метода ультразвуковой визуализации положения транспилорического зонда является эффективным и безопасным.

Метод может предотвратить избыточную лучевую нагрузку при проведении рентгенографии.

Время, необходимое для размещения транспилорического зонда под УЗ контролем, было на 33,5% меньше, чем при «слепом» размещении. Нами также отмечено, что при использовании ультразвука количество неудачных попыток было в 29 раз меньше, чем при «слепом» размещении ( $p_U=0,02$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Развитие гастроэзофагеального рефлюкса у недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела с пневмонией на искусственной вентиляции легких наблюдается в 69,8% случаев.
2. Выявлена низкая эффективность гастрального кормления антирефлюксной смесью: у пациентов с рефлюксом отмечено снижение прибавки массы тела на 32,2% и общего белка на 14,2%, что привело к увеличению длительности пребывания детей с гастроэзофагеальным рефлюксом в палате интенсивной терапии у на 41,6%.
3. Разработана технология установки транспилорического зонда под контролем УЗИ. Использование данного метода повышает частоту успешной установки транспилорического зонда с первой попытки в 2,68 раза и снижает время установки транспилорического зонда в два раза в сравнении с методом «слепой» установкой.
4. Достоверность верификации нахождения транспилорического зонда при ультразвуковом методе контроля на 63,6% выше, чем при рентгенологическом контроле. Общее рентгенологическое облучение ребенка, при использовании ультразвукового метода контроля транспилорического зонда, снижается в 1,5 раза, по сравнению с стандартным методом.
5. В группе детей, получавших транспилорическое кормление, уровень общего белка и альбумина на десятый день кормления был в 6,5 раз выше, чем при гастральном методе, а снижение уровня лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига на десятые сутки было на 20% больше соответственно.
6. Пациенты, получающие во время пребывания в отделении реанимации кормление через транспилорический зонд, имеют прибавку массы тела на 46,1% больше, длительность искусственной вентиляции легких уменьшилась на 23,8%, а инфузия кардиотонических препаратов почти в два раза. Соответственно в данной группе время нахождения пациентов в стационаре снизилось в 1,5 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У недоношенных детей с явлениями ГЭР, при течении пневмонии получающих ИВЛ, необходимо использовать транспилорическое кормление для снижения эпизодов рефлюкса
2. Постановка транспилорического зонда у недоношенных детей должна проводиться под ультразвуковым контролем. Зонд, установленный назогастрально, плавно продвинуть до появления сопротивления (до пилорического отдела). Затем зонд фиксировать и с интервалом в 5 минут продвигать в среднем на 1 см до необходимой глубины. Продолжить кормление в объеме физиологической потребности.
3. Проводить энтеральное кормление через ТПЗ необходимо соблюдая оригинальный алгоритм. В момент манипуляции пациент уложен в положение лежа на спине. Зонд размером 5Fr или 6Fr вводится через носовой ход (назогастрально) и продвигается до пилорического отдела желудка. Затем зонд фиксируется к переносице лейкопластырем из текстильной ткани. Так как зонды малого размера являются достаточно мягкими, то с целью придания зонду упругости необходимо использовать металлический проводник с витым мягким концом. При установке транспилорического зонда необходимо использовать ультразвуковой портативный сканер с линейным датчиком (с разрешением от 10 МГц). Ультразвуковая визуализация проводится в серо-шкальном режиме (В-режим). Датчик устанавливать в субкостальной области (под мечевидным отростком), пилорическая часть желудка и пилорический канал визуализируется между паренхимой печени и головкой поджелудочной железы. В дальнейшем зонд проводится в среднем на 1 см с интервалом в 5 минут до ранее отмеренной глубины.
4. При кормлении через ТПЗ необходимо контролировать проходимость зонда, профилактировать дислокацию, производить смену зонда в соответствии с рекомендациями производителя.
5. При появлении гастроэзофагеальной регургитации желудочного содержимого, отделяемого у пациентов с транспилорическим кормлением,

целесообразно кратковременное введение гастрального зонда до купирования регургитации.

6. Транспилорическое кормление должно быть использовано для увеличения массы тела и улучшения результатов лечения у недоношенных детей с пневмонией на ИВЛ.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективными направлениями в дальнейшей разработке темы являются:

- усовершенствование зондов для транспилорического кормления, а именно снижение жесткости зонда при достижении температуры тела;
- разработка двухпросветного зонда для одновременного проведения желудочной декомпрессии и транспилорического энтерального кормления;
- разработка систем низкоскоростного реверсивного потока в транспилорическом зонде для качественной оценки позиции зонда при ультразвуковом исследовании в режиме энергетического Доплера;
- разработка и внедрение в практику адаптированных молочных смесей для транспилорического кормления.



**СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВПР – врожденные пороки развития

ГК – гастральное кормление

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

НПС – нижний пищеводный сфинктер

ММК – моторные миграционные комплексы

ОНМТ – очень низкая масса тела

ПИТиР – палата интенсивной терапии и реанимации

ПП – парентеральное питание

ТПК – транспилорическое кормление

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

$p\text{CO}_2$  – напряжение углекислого газа в крови

$p\text{O}_2$  – напряжение кислорода в крови

IgA – иммуноглобулин А

IgG – иммуноглобулин G

PCV – pressure controlled ventilation

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия новорожденных / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. – СПб.: Изд-во Н–Л, 2013. – 672 с.
2. Александрович, Ю.С. Неинвазивная респираторная поддержка в неонатологии: пособие для врачей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В. Хиенас. – СПб.: Адмирал, 2017. – 75 с.
3. Александрович, Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. – СПб.: Сотис, 2007. – 158 с.
4. Александрович, Ю.С. Сепсис новорожденных: учебное пособие для врачей / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов. – СПб.: СПбГПМУ, 2018. – 176 с.
5. Анализ причин ранней неонатальной смертности в российской федерации в 2020 г. (год пандемии COVID-19) / У.Н. Туманова, А.И. Щеголев, А.А. Чаусов [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2021. – № 5. – С. 76 – 83.
6. Гизатуллин, Р.Х. Постпилорическая нутритивная поддержка в комплексном лечении сепсиса новорожденных / Р.Х. Гизатуллин, П.И. Миронов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 9 – 15.
7. Иванов, Д.О. Руководство по перинатологии: в 2-х т. / Д.О. Иванов, Т.Г. Арутюнян, Е.М. Александрова; под ред. Д.О. Иванова. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – Т. 2. – 1592 с.
8. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология: учеб. / П.Ф. Литвицкий. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 496 с.
9. Нароган, М.В. Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей / М.В. Нароган, И.И. Рюмина, Е.В. Грошева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 3. – С. 120 – 128.
10. Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений / Л.Н. Софронова, Л.А. Федорова, А.Н. Кянксеп [и др.] //

- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 131 – 140.
11. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей / Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников, Е.Ю. Запевалова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 178 – 185.
  12. Толипова, Н. Течение пневмонии у детей раннего возраста с применением стандартного лечения / Н. Толипова, Ш. Латипова // Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences. – 2022. – Т. 1, № 7. – С. 312 – 318.
  13. A Two-Stage Bedside Intubation Method to Improve Success Rate of Post-pyloric Placement of Spiral Nasoenteric Tubes in Critically Ill Patients: A Multi-Center, Prospective Study / J. Xu, S. Li, X. Chen [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 9. – P. 875298.
  14. Advances in nutrition of the newborn infant / J.E. Harding, B.E. Cormack, T. Alexander [et al.] // The Lancet. – 2017. – Vol. 389, N. 10079. – P. 1660 – 1668.
  15. Alterations in Regulatory T Cell Subpopulations Seen in Preterm Infants / A.A. Luciano, I.M. Arbona-Ramirez, R. Ruiz [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N. 5. – P. 1 – 8.
  16. An attempt to standardize the calculation of growth velocity of preterm infants – evaluation of practical bedside methods / T.R. Fenton, D. Anderson, S. Groh-Wargo [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2018. – Vol. 196. – P. 77 – 83.
  17. Anatomical and functional maturation of the mid-gestation human enteric nervous system / L.B. Dershowitz, L. Li, A.M. Pasca [et al.] // Nature Communications. – 2023. – Vol. 14, N. 1. – P. 1 – 8.
  18. Antacid therapy for gastroesophageal reflux in preterm infants: A systematic review / E. Dermyshe, C. Mackie, P. Kigozi, [et al.] // BMJ Paediatrics Open. – 2018. – Vol. 2, N. 1. – P. e000287.

19. Assessment of early nutritional intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A cohort study / B.G. Milanesi, P.A. Lima, L.D. Villela [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2021. – Vol. 180. – P. 1423 – 1430.
20. Association between gastroesophageal reflux and pathologic apneas in infants: a systematic review / M.J. Smits, M.P. van Wijk, M.W. Langendam [et al.] // *Neurogastroenterology & Motility.* – 2014. – Vol. 26, N. 11. – P. 1527 – 1538.
21. Association of gestational age with MRI-based biometrics of brain development in fetuses / Y. Shi, Y. Xue, C. Chen [et al.] // *BMC Medical Imaging.* – 2020. – Vol. 20, N. 1. – P. 125.
22. Atopic Manifestations in Children Born Preterm: A Long-Term Observational Study / F. Pagano, M.G. Conti, G. Boscarino [et al.] // *Children.* – 2021. – Vol. 8, N. 10. – P. 843.
23. Attenuated innate immune defenses in very premature neonates during the neonatal period / E.A. Marchant, B. Kan, A.A. Sharma [et al.] // *Pediatr Res.* – 2015. – Vol. 78, N. 5. – P. 492 – 497.
24. Bedside postpyloric tube placement and enteral nutrition delivery in the pediatric intensive care unit / A.D. Turner, S.M. Hamilton, C. Callif [et al.] // *Nutrition in Clinical Practice.* – 2020. – Vol. 35, N. 2. – P. 299 – 305.
25. Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants / A. Manea, M. Boia, D. Iacob, [et al.] // *Singapore Medical Journal.* – 2016. – Vol. 57, N. 11. – P. 616 – 618.
26. Berseth, C.L. Gastrointestinal Motility in the Neonate / C.L. Berseth // *Clin. Perinatol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 179 – 190.
27. Bronchial hyper-responsiveness after preterm birth / H.H. Clemm, M. Engeseth, M. Volsæter [et al.] // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 26. – P. 34 – 40.
28. Cardiorespiratory events in infants with gastroesophageal reflux symptoms: Is there any association? / F. Cresi, D. Martinelli, E. Maggiora [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility.* – 2018. – Vol. 30, N. 5. – P. 1 – 9.
29. Chairunnisa, M. Systematic Review: Immunoglobulin Concentration in Breast Milk as a Body Defense against Sars-Cov-2 / M. Chairunnisa, A.S. PP, D.R. AP

- // Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery). – 2021. – Vol. 8, N. 2. – P. 255 – 262.
- 30.Changes in human milk fatty acid composition during lactation: The ulm SPATZ health study / L.P. Siziba, L. Lorenz, B. Stahl [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, N. 12. – P. 2842.
  - 31.Characterisation of relaxation of the lower oesophageal sphincter in healthy premature infants / T.L. Omari, K. Miki, G. Davidson [et al.] // Gut. – 1997. – Vol. 40, N. 3. – P. 370 – 375.
  - 32.Chin, S.O.S. Antenatal steroid use is associated with increased gastroesophageal reflux in neonates / S.O.S. Chin, N.L. Brodsky, V. Bhandari // American journal of perinatology. – 2003. – Vol. 20, N. 04. – P. 205 – 214.
  - 33.Circadian changes in the composition of human milk macronutrients depending on pregnancy duration: a cross-sectional study / I.J. Paulaviciene, A. Liubsys, A. Molyte [et al.] // International breastfeeding journal. – 2020. – Vol. 15, N. 1. – P. 1 – 9.
  - 34.Development of the gastrointestinal tract in newborns as a challenge for an appropriate nutrition: A narrative review / F. Indrio, J. Neu, M. Pettoello-Mantovani [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, N. 7. – P. 1405.
  - 35.Development of the human pancreas and its exocrine function / V. Mehta, P.E. Hopson, Y. Smadi [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – P. 909648.
  - 36.Early premature infant Oral motor intervention improved Oral feeding and prognosis by promoting neurodevelopment / X.L. Li, Y. Liu, M. Liu [et al.] // American journal of perinatology. – 2020. – Vol. 37, N. 06. – P. 626 – 632.
  - 37.Early transpyloric vs gastric feeding in preterm infants: a retrospective cohort study / M.B. Wallenstein, C. Brooks, T.A. Kline [et al.] // Journal of Perinatology. – 2019. – Vol. 39, N. 6. – P. 837 – 841.
  - 38.Effect of prophylactic use of hydrolyzed protein formula on gastrointestinal diseases and physical growth in preterm infants: a Meta-analysis / L.L. Xiang,

- Y. Y. Hu, X.H. Xia [et al.] // Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. – 2022. – Vol. 24, N. 2. – P. 169 – 175.
39. Effectiveness of Fundoplication or Gastrojejunal Feeding in Children with Neurologic Impairment / B. Stone, G. Hester, D. Jackson [et al.] // Hospital pediatrics. – 2017. – Vol. 7, N. 3. – P. 140 – 148.
  40. Effects of Total Enteral Nutrition on R Growth, Immunity, and Neuronal Development of Preterm Infants / Z. Hossain, W.A. Qasem, J.K. Friel [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, N. 8. – P. 2755.
  41. Electromagnetic versus blind guidance of a postpyloric feeding tube in critically ill children / P. Jha, L. Rupp, L. Bonilla [et al.] // Pediatrics. – 2020. – Vol. 146. – P. e20193773.
  42. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts / N.D. Embleton, S. Jennifer Moltu, A. Lapillonne [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2023. – Vol. 76, N. 2. – P. 248 – 268.
  43. Escobar, G.J. Short-Term Outcomes of Infants Born at 35- and 36-Weeks Gestation: We Need to Ask More Questions / G.J. Escobar, R.H. Clark, J.D. Greene // Semin. Perinatol. – 2006. – Vol. 30. – P. 28 – 33.
  44. Esophageal bolus transit in newborns with gastroesophageal reflux disease symptoms: A multichannel intraluminal impedance study / F. Cresi, S.A. Liguori, E. Maggiora [et al.] // Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. – 2015. – Vol. 18, N. 4. – P. 238 – 245.
  45. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment / C. Romano, M. van Wynckel, J. Hulst [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2017. – Vol. 65, N. 2. – P. 242 – 264.
  46. Evaluation of the neonatal sequential organ failure assessment and mortality risk in preterm infants with late-onset infection / N. Fleiss, S.A. Coggins, A.N. Lewis [et al.] // JAMA network open. – 2021. – Vol. 4, N. 2. – P. e2036518 – e2036518.

47. Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning signs / R. Lucchini, B. Bizzarri, S. Giampietro [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2011. – Vol. 24. – Sup. 1. – P. 72 – 74.
48. Ferguson, T.D. Gastroesophageal Reflux: Regurgitation in the Infant Population / T.D. Ferguson // *Critical Care Nursing Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 30, N. 1. – P. 167 – 177.
49. Fleiss, B. Cortical Gray Matter Injury in Encephalopathy of Prematurity: Link to Neurodevelopmental Disorders / B. Fleiss, P. Gressens, H.B. Stolp // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 575.
50. Free Amino Acids in Human Milk: A Potential Role for Glutamine and Glutamate in the Protection Against Neonatal Allergies and Infections / J.H. Van Sadelhoff, S.P. Wiertsema, J. Garssen [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1007.
51. Gastric emptying of milk in infants and children up to 5 years of age: normative data and influencing factors / N.S. Kwatra, E. Shalaby-Rana, M.P. Andrich [et al.] // *Pediatric Radiology*. – 2020. – Vol. 50, N. 5. – P. 689 – 697.
52. Gastric-tube versus post-pyloric feeding in critical patients: a systematic review and meta-analysis of pulmonary aspiration- and nutrition-related outcomes / Y. Liu, Y. Wang, B. Zhang [et al.] // *Eur J Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 75, N. 9. – P. 1337 – 1348.
53. Gastro-esophageal reflux in children / A. Rybak, M. Pesce, N. Thapar [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18, N. 8. – P. 1 – 17.
54. Gastroesophageal reflux poses a potential risk for late complications of bronchopulmonary dysplasia: A prospective cohort study / L.J. Wang, Y. Hu, W. Wang [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158, N. 4. – P. 1596 – 1605.
55. Gastro-oesophageal reflux: A mixed methods study of infants admitted to hospital in the first 12 months following birth in NSW (2000-2011) / H.G. Dahlen, J.P. Foster, K. Psaila [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2018. – Vol. 18, N. 1. – P. 1 – 15.

56. Ghosh, A. Breast milk stem cell survival in neonate's gut, entry into neonate circulation and adaption by the body / A. Ghosh // *Current Stem Cell Research & Therapy*. – 2020. – Vol. 15, N. 2. – P. 98 – 101.
57. Groh-Wargo, S. Parenteral Nutrition / S. Groh-Wargo, S.M. Barr // *Clinics in Perinatology*. – 2022. – Vol. 49, N. 2. – P. 355 – 379.
58. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition / N.M. Mehta, H.E. Skillman, S.Y. Irving [et al.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2017. – Vol. 41, N. 5. – P. 706 – 742.
59. Guo, M. Human milk biochemistry and infant formula manufacturing technology / M. Guo. – 2<sup>nd</sup> edition. – Elsevier Science, 2020.
60. Han, C. Development of Swallowing Function in Infants with Oral Feeding Difficulties / C. Han, J. Shin, G.W. Jeon // *International Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1 – 7.
61. How Breastfeeding Works: Anatomy and Physiology of Human Lactation. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/327743905\\_4\\_How\\_Breastfeeding\\_Works\\_Anatomy\\_and\\_Physiology\\_of\\_Human\\_Lactation/](https://www.researchgate.net/publication/327743905_4_How_Breastfeeding_Works_Anatomy_and_Physiology_of_Human_Lactation/). Ссылка активна 12.01.2022.
62. Haschke, F. Nutritive and bioactive proteins in breastmilk / F. Haschke, N. Haiden, S.K. Thakkar // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2017. – Vol. 69, N. 2. – P. 17 – 26.
63. Hasler, W.L. Motility of the small intestine and colon / W.L. Hasler // *Textbook of Gastroenterology* / T. Yamada, Ed. – Wiley-Blackwell: Philadelphia, PA, USA, 2009. – P. 231 – 263.
64. Hawk, H. Bedside Methods for Transpyloric Feeding Tube Insertion in Hospitalized Children: A Systematic Review of Randomized and non-Randomized Trials / H. Hawk, H. Valdivia // *J Pediatr Nurs*. – 2021. – Vol. 60. – P. 238 – 246.



65. Heath, R.J. Maternal and neonatal polyunsaturated fatty acid intake and risk of neurodevelopmental impairment in premature infants / R.J. Heath, S. Klevebro, T.R. Wood // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, N. 2. – P. 700.
66. Homan, T.D. Short- and Long-Term Complications of Bronchopulmonary Dysplasia / T.D. Homan, R.P. Nayak // *Respir Care*. – 2021. – Vol. 66, N. 10. – P. 1618 – 1629.
67. Hwang, J.S. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment / J.S. Hwang, V.K. Rehan // *Lung*. – 2018. – Vol. 196, N. 2. – P. 129 – 138.
68. Incidence of Complications Associated with Parenteral Nutrition in Preterm Infants < 32 Weeks with a Mixed Oil Lipid Emulsion vs a Soybean Oil Lipid Emulsion in a Level IV Neonatal Intensive Care Unit / S. Franco, P. Goriacko, O. Rosen, T. Morgan-Joseph // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2021. – Vol. 45, N. 6. – P. 1204 – 1212.
69. Indications, Resource Utilization, and Outcomes of Initial Transpyloric Vs Gastric Tube Feeding in Critically-ill Pediatric Patients / T. Thompson, A. Maya, M.M. Mustafa [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2021. – Vol. 233, N. 5. – P. e143.
70. Individualizing care in severe bronchopulmonary dysplasia: a series of N-of-1 trials comparing transpyloric and gastric feeding / E.A. Jensen, H. Zhang, R. Feng [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2020. – Vol. 105, N. 4. – P. 399 – 404.
71. Innis, S.M. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants / S.M. Innis // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 99, N. 3. – P. 734 – 741.
72. Insulin, Testosterone, and Albumin in Term and Preterm Breast Milk, Donor Milk, and Infant Formula / R.A. Vass, E.F. Bell, R.D. Roghair [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, N. 6. – P. 1476.

73. Is  $\alpha$ -Amylase an Important Biomarker to Detect Aspiration of Oral Secretions in Ventilated Patients? / M. Lou Sole, S.R. Talbert, K.P. Rathbun [et al.] // *Critical Care Explorations*. – 2020. – Vol. 2, N. 7. – P. e0159.
74. Ismail, A.M. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Sera of Breastfed Epileptic Infants and in Breastmilk of Their Mothers / A.M. Ismail, G.M. Babers, M.A. El Rehany // *Breastfeed. Med.* – 2015. – Vol. 10, N. 5. – P. 277 – 282.
75. Jain, D. Predicting Long-Term Respiratory Outcomes in Premature Infants: Is It Time to Move beyond Bronchopulmonary Dysplasia? / D. Jain, A. Feldman, S. Sangam // *Children*. – 2020. – Vol. 7, N. 12. – P. 283.
76. Kong, S. Regulation of intestinal epithelial cells properties and functions by amino acids / S. Kong, Y.H. Zhang, W. Zhang // *BioMed research international*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 2819154.
77. Koppen, I.J.N. Motility disorders in infants / I.J.N. Koppen, M.A. Benninga, M.M.J. Singendonk // *Early human development*. – 2017. – Vol. 114. – P. 1 – 6.
78. Kugelman, A. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period / A. Kugelman, A.A. Colin // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 132, N. 4. – P. 741 – 751.
79. Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a Xanthan gum-containing thickening agent / J. Beal, B. Silverman, J. Bellant [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2012. – Vol. 161, N. 2. – P. 354 – 356.
80. Lau, C. Development of infant oral feeding skills: what do we know? / C. Lau // *Am J Clin Nutr*. – 2016. – Vol. 103, N. 2. – S. 616 – 621.
81. Lebenthal, A. The Ontogeny of the Small Intestinal Epithelium / A. Lebenthal, E. Lebenthal // *J. Parenter. Enter. Nutr.* – 1999. – Vol. 23. – S3–S6.
82. Lechien, J.R. Pediatric Laryngopharyngeal Reflux: An Evidence-Based Review / J.R. Lechien // *Children (Basel)*. – 2023. – Vol. 10, N. 3. – P. 583.
83. Leonel, A.J. Butyrate: Implications for intestinal function / A.J. Leonel, J.I. Alvarez-Leite // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2012. – Vol. 15, N. 5. – P. 474 – 479.

84. Leung, A.K.C. Gastroesophageal reflux in children: An updated review / A.K.C. Leung, K.L. Hon // *Drugs in Context*. – 2019. – Vol. 8. – P. 1 – 12.
85. Liu, K. Endoscopic Approaches to Gastroparesis / K. Liu, T. Enke, A. Aadam // *Gastroenterol Hepatol (NY)*. – 2020. – Vol. 16, N. 9. – P. 458 – 463.
86. Longitudinal analysis of macronutrient composition in preterm and term human milk: A prospective cohort study / C.J. Fischer Fumeaux, C.L. Garcia-Rodenas, C.A. De Castro [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, N. 7. – P. 1525.
87. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition / A.F. Dahlgren, A. Pan, V. Lam [et al.] // *Pediatric Research*. – 2019. – Vol. 86, N. 1. – P. 107 – 114.
88. Lopez, R.N. Gastro-oesophageal reflux disease in infancy: a review based on international guidelines / R.N. Lopez, D.A. Lemberg // *Medical Journal of Australia*. – 2020. – Vol. 212, N. 1. – P. 40 – 44.
89. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a literature review / C. Esposito, A. Roberti, F. Turra [et al.] // *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. – 2015. – Vol. 6. – P. 1 – 6.
90. Manzar, S. Transpyloric feeds and bronchopulmonary dysplasia / S. Manzar // *Journal of Perinatology*. – 2019. – Vol. 39, N. 10. – P. 1327.
91. Martin, C.R. Review of infant feeding: Key features of breast milk and infant formula / C.R. Martin, P.R. Ling, G.L. Blackburn // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8, N. 5. – P. 1 – 11.
92. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation / N. Arpaia, C. Campbell, X. Fan [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 504. – P. 451 – 455.
93. Mezoff, E.A. Anatomy and physiology of the small and large intestines / E.A. Mezoff, N.F. Shroyer // *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* / R. Wyllie, J.S. Hyams, M. Kay, Eds. – 5th ed. – Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016.

94. Muehlbacher, T. Evidence for the Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants / T. Muehlbacher, D. Bassler, M. Bryant // *Children*. – 2021. – Vol. 8. – P. 298.
95. Multichannel intraluminal impedance and pH monitoring: A step towards pediatric reference values / F. Cresi, E.A. Cester, S. Salvatore [et al.] // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. – 2020. – Vol. 26, N. 3. – P. 370 – 377.
96. Nasogastric compared with nasoduodenal feeding in low birthweight infants / I.A. Laing, M.A. Lang, O. Callaghan [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 1986. – Vol. 61, N. 2. – P. 138 – 141.
97. Nasogastric feeding tubes may not contribute to gastroesophageal reflux in preterm infants / S.V. Murthy, A. Funderburk, S. Abraham [et al.] // *American Journal of Perinatology*. – 2018. – Vol. 35, N. 07. – P. 643 – 647.
98. Neal-Kluever, A. Physiology of the Neonatal Gastrointestinal System Relevant to the Disposition of Orally Administered Medications / A. Neal-Kluever, J. Fisher, L. Grylack // *Drug Metab. Dispos.* – 2019. – Vol. 47. – P. 296 – 313.
99. Neonatal cerebrovascular autoregulation / C.J. Rhee, C.S. da Costa, T. Austin [et al.] // *Pediatr Res*. – 2018. – Vol. 84, N. 5. – P. 602 – 610.
100. Neonatal T-cell maturation and homing receptor responses to Toll-like receptor ligands differ from those of adult naive T cells: relationship to prematurity / Maricruz Crespo, Denise G. Martinez, Adam Cerissi [et al.] // *Pediatr Res*. – 2012. – Vol. 71, N. 2. – P. 136 – 143.
101. Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index / J.E. Gray, D.K. Richardson, M.C. McCormick [et al.] // *Pediatrics*. – 1992. – Vol. 90, N. 4. – P. 561 – 567.
102. Neu, J. Digestive-absorption functions in fetuses, infants and children and the developing microbiome of the fetus and newborn / J. Neu // *Fetal and Neonatal Physiology* / R.A. Polin, S.H. Abman, D.H. Rowitch, W.E. Benitz, W.W. Fox, Eds. – 5th ed. – Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017. – Vol. 1. – P. 897 – 908.

103. Neu, J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants / J. Neu // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – S. 629 – 634.
104. Neu, J. Gastrointestinal development: Implications for infant feeding / J. Neu, M. Douglas-Escobar, S. Fucile // *Nutrition in Pediatrics* / C. Duggan, J.B. Watkins, B. Koletzko, W.A. Walker, Eds. – 5th ed. – People's Medical Publishing House: Beijing, China, 2016. – Vol. 1. – P. 387–398.
105. Ontogeny of oral drug absorption processes in children / M.G. Mooij, B.A. de Koning, M.L. Huijsman [et al.] // *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* – 2012. – Vol. 8, N. 10. – P. 1293 – 1303.
106. Oral Care Associated With Less Microaspiration in Ventilated Cardiac Patients / N. Patel, P. Lin, M. Stack [et al.] // *JPGN reports.* – 2023. – Vol. 4, N. 1. – P. e290.
107. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / R. Rosen, Y. Vandenplas, M. Singendonk [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2018. – Vol. 66, N. 3. – P. 516 – 554.
108. Pepsin and oropharyngeal pH monitoring to diagnose patients with laryngopharyngeal reflux / M. Weitzendorfer, S.A. Antoniou, P. Schredl [et al.] // *The Laryngoscope.* – 2020. – Vol. 130, N. 7. – P. 1780 – 1786.
109. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia / S. Farhath, Z. He, T. Nakhla [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 121, N. 2. – P. e253 – e259.
110. Physicochemical properties and health benefits of camel milk and its applications in dairy products: A review / M. Abd El-Aziz, J.M. Kassem, F.M. Assem [et al.] // *Egyptian Journal of Chemistry.* – 2022. – Vol. 65, N. 5. – P. 101 – 118.

111. Point-of-care ultrasound for confirmation of nasogastric and orogastric tube placement in pediatric patients / M.K. Claiborne, T. Gross, J. McGreevy [et al.] // *Pediatr Emerg Care.* – 2021. – Vol. 37, N. 12. – P. e1611 – e1615.
112. Practice of Parenteral Nutrition in Preterm Infants / V.P. Carnielli, A. Correani, I. Giretti [et al.] // *World Rev Nutr Diet.* – 2021. – Vol. 122. – P. 198 – 211.
113. Predicting healthcare outcomes in prematurely born infants using cluster analysis / V. MacBean, A. Lunt, S.B. Drysdale [et al.] // *Pediatric Pulmonology.* – 2018. – Vol. 53, N. 8. – P. 1067 – 1072.
114. Prediction of lung function and lung density of young adults who had bronchopulmonary dysplasia / H.Y. Santema, J. Stolk, M. Los [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 5, N. 4. – P. 00157 – 2020.
115. Premature infants have lower gastric digestion capacity for human milk proteins than term infants / V. Demers-Mathieu, M.A. Underwood, R. Borghese, D.C. Dallas // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2018. – Vol. 66. – P. 816 – 821.
116. Preterm Birth Affects the Risk of Developing Immune-Mediated Diseases / S. Goedicke-Fritz, C. Härtel, G. Krasteva-Christ [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1266.
117. Preventing bronchopulmonary dysplasia: New tools for an old challenge / M. Álvarez-Fuente, L. Moreno, J.A. Mitchell [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 85. – P. 432 – 441.
118. Proarrhythmic effects of domperidone in infants: a systematic review / L. Caraballo, G. Molina, D. Weitz [et al.] // *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.* – 2014. – Vol. 38, N. 5. – P. 438 – 444.
119. Progression of gastric acid production in preterm neonates: Utilization of in-vitro method / M.R. Palla, S. Harohalli, T.N. Crawford [et al.] // *Frontiers in Pediatrics.* – 2018. – Vol. 6. – P. 4 – 7.
120. Prophylactic and therapeutic role of human breast milk proteins and bioactive peptides against neonatal bacterial infections. [Электронный ресурс].

– Режим доступа: <https://www.intechopen.com/chapters/72156/>. Ссылка активна 12.01.2022).

121. Proteomic characterization of human milk whey proteins during a twelve-month lactation period / Y. Liao, R. Alvarado, B. Phinney [et al.] // *Journal of Proteome Research*. – 2011. – Vol. 10, N. 4. – P. 1746 – 1754.
122. Reducing Antacid Use in a Level IV NICU / R.M. Reinhart, J.D. McClary, M. Zhang [et al.] // *Pediatric Quality and Safety*. – 2020. – Vol. 5, N. 3. – P. e303.
123. Reflux gastro-œsophagien et position de couchage des nourrissons. Enquête de pratique menée en France auprès de 493 pédiatres / M. Bellaïche, K. Bargaoui, C. Jung [et al.] // *Archives de Pédiatrie*. – 2017. – Vol. 24, N. 1. – P. 17 – 23.
124. Respiratory outcome of the former premature infants / R.D. Bogdan, L. Rusu, A.I. Toma [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2019. – Vol. 12, N. 4. – P. 381.
125. Rhinovirus-induced airway cytokines and respiratory morbidity in severely premature children / G.F. Perez, K. Pancham, S. Huseni [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 145 – 152.
126. Role of insulinlike growth factor 1 in fetal development and in the early postnatal life of premature infants / A. Hellström, D. Ley, I. Hansen-Pupp [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2016. – Vol. 33, N. 11. – P. 1067 – 1071.
127. Rosen, R. Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease / R. Rosen, S. Nurko // *The Esophagus*. – 2021. – P. 581 – 590.
128. Routine prefeed gastric aspiration in preterm infants: a systematic review and meta-analysis / J. Kumar, J. Meena, P. Mittal [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 180, N. 8. – P. 2367 – 2377.
129. Safety of dexamethasone for nausea and vomiting prophylaxis in children receiving hematopoietic stem cell transplantation / E.P.C. Sing, T. Schechter, M. Ali [et al.] // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2018. – Vol. 40, N. 5. – P. e278 – e282.

130. Sánchez Luna M. Human milk bank and personalized nutrition in the NICU: a narrative review / M. Sánchez Luna, S.C. Martin, C.S. Gómez-de-Organ // *European Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 180. – P. 1327 – 1333.
131. Specificity of infant digestive conditions: some clues for developing relevant in vitro models / C. Bourlieu, O. Ménard, K. Bouzerzour [et al.] // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2014. – Vol. 54, N. 11. – P. 1427 – 1457.
132. Stochastic modeling of central apnea events in preterm infants / M.T. Clark, J.B. Delos, D.E. Lake [et al.] // *Physiological Measurement*. – 2016. – Vol. 37, N. 4. – P. 463 – 484.
133. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol / R.A. Pinto, S.M. Arredondo, M.R. Bono [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117, N. 5. – P. e878–e886.
134. Tan, J.A Review of Histamine-2 Receptor Antagonist and Proton Pump Inhibitor Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease in Neonates and Infants / J. Tan, S. Jeffries, R. Carr // *Pediatric Drugs*. – 2023. – Vol. 25, N. 5. – P. 557 – 576.
135. Thayer, Z.M. The Maternal Nutritional Buffering Model: An evolutionary framework for pregnancy nutritional intervention / Z.M. Thayer, J. Rutherford, C.W. Kuzawa // *Evolution, Medicine and Public Health*. – 2020. – Vol. 2020, N. 1. – P. 14 – 27.
136. The human milk microbiome: who, what, when, where, why, and how? / L.F. Stinson, A.S. Sindi, A.S. Cheema [et al.] // *Nutrition reviews*. – 2021. – Vol. 79, N. 5. – P. 529 – 543.
137. The role of inflammatory mediators in the development of gastrointestinal motility disorders / T. Docsa, A. Sipos, C.S. Cox [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, N. 13. – P. 6917.



138. Therapeutic effect of a temporary transpyloric stent in refractory post-surgical gastroparesis: A case report / G.G. Liang, Q.K. Zhang, G.X. Zhang [et al.] // BMC Surgery. – 2019. – Vol. 19, N. 1. – P. 1 – 4.
139. Thoene, M. Early Enteral Feeding in Preterm Infants: A Narrative Review of the Nutritional, Metabolic, and Developmental Benefits / M. Thoene, A. Anderson-Berry // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, N. 7. – P. 2289.
140. Transpyloric Feed in Reflux-Associated Apnea in Preterm Newborns: A Prospective Study / T. Biswas, T.K. Sabui, S. Roy [et al.] // HCA Healthcare Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 4, N. 3. – P. 229.
141. Transpyloric Feeding is Associated with Improved Oxygenation Compared with Gastric Feeding Among Nonintubated Extremely Low Birth Weight Infants / B. Srivatsa, A. Wesolowski, K.R. Srivatsa [et al.] // J Pediatr. – 2023. – Vol. 255. – P. 175 – 180.
142. Transpyloric Feeding Tube Placement Using Electromagnetic Placement Device in Children / M. Goggans, S. Pickard, A.N. West [et al.] // Nutr Clin Pract. – 2017. – Vol. 32, N. 2. – P. 233 – 237.
143. Transpyloric tube feeding in very low birthweight infants with suspected gastroesophageal reflux: Impact on apnea and bradycardia / W.F. Malcolm, P.B. Smith, S. Mears [et al.] // Journal of Perinatology. – 2009. – Vol. 29, N. 5. – P. 372 – 375.
144. Transpyloric tube placement shortens time to full feeding in left congenital diaphragmatic hernia / A.H. Barbero, I. Iglesias-Platas, J. Prat-Ortells [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2023. – Vol. 58, N. 11. – P. 2098 – 2104.
145. Type of Re-Hospitalization and Association with Neonatal Morbidities in Infants of Very Low Birth Weight / J. Kuint, L. Lerner-Geva, G. Chodick [et al.] // Neonatology. – 2019. – Vol. 115, N. 4. – P. 292 – 300.
146. Ultrasound-guided nasogastric tube placement in a pediatric emergency department / T. Mori, H. Takei, T. Ihara [et al.] // J Clin Ultrasound. – 2021. – Vol. 49, N. 2. – P. 106 – 109.

147.     Ultrasound-guided postpyloric feeding tube placement in critically ill pediatric patients / I. Osawa, N. Tsuboi, H. Nozawa [et al.] // *Pediatric critical care medicine*. – 2021. – Vol. 22, N. 5. – P. e324 – e328.
148.     Understanding the Short and Long-Term Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia / J.Y. Islam, R.L. Keller, J.L. Aschner [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192. – P. 134 – 156.
149.     Vascular endothelial growth factor-A level in human breast milk after intravitreal injection of ranibizumab: a case report / Y. Huang, R. Zhou, Z. Sun [et al.] // *International Breastfeeding Journal*. – 2022. – Vol. 17, N. 1. – P. 25.
150.     Weaver, L.T. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation / L.T. Weaver, S. Austin, T.J. Cole // *Gut*. – 1991. – Vol. 32, N. 11. – P. 1321 – 1323.
151.     Westerfield, K.L. Breastfeeding: common questions and answers / K.L. Westerfield, K. Koenig, R. Oh // *American family physician*. – 2018. – Vol. 98, N. 6. – P. 368 – 376.
152.     What's normal? Microbiomes in human milk and infant feces are related to each other but vary geographically: the INSPIRE study / K.A. Lackey, J.E. Williams, C.L. Meehan [et al.] // *Frontiers in nutrition*. – 2019. – Vol. 6. – P. 45.
153.     Whitley, E. Statistics review 4: Sample size calculations / E. Whitley, J. Ball // *Crit Care*. – 2002. – Vol. 6, N. 4. – P. 335 – 341.