

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

УДК 616.223-007.17+616.33-07-092+616.24-002.153

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-205-213

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И МИКРОАСПИРАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

INFLUENCE OF PARAMETERS OF ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION AND MICROASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS ON THE FREQUENCY OF DEVELOPMENT OF NEONATAL PNEUMONIA

Е.Ю. Брыксина¹, А.В. Почивалов², В.С. Брыксин³
E.Yu. Bryksina¹, A.V. Pochivalov², V.S. Bryksin³

¹ Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
Россия, 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

³ МБУЗ «ЦРБ» Неклиновского района Ростовской области,
Россия, 346830, Ростовская область, Неклиновский район, с. Покровское, пер. Парковый, д. 27

¹ Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Voronezh state medical university of N.N. Burdenko,
10 Studencheskaya St, Voronezh, 39400, Russia

³ Municipal state-funded institution of health care "Central regional hospital" of Neklinovsky district
of the Rostov region,
27 Parkovaya St., Pokrovskoe, Neklinovsky district, Rostov region, 346830, Russia

E-mail: ey.bryksina81@list.ru, detbol-vgma@mail.ru

Аннотация

Одним из наиболее частых инфекционных заболеваний в нозологической структуре неонатального периода является пневмония. Новорожденные, находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), попадают в группу риска по развитию вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), частота которой нарастает по мере увеличения продолжительности ИВЛ. Установлено, что новорожденные, находящиеся на ИВЛ, в большинстве случаев имеют микроаспирацию желудочного содержимого, что делает актуальной целью настоящего исследования: изучение влияния ИВЛ и микроаспирации желудочного содержимого на частоту развития и особенности течения неонатальной пневмонии. В исследовании участвовало 177 новорожденных, получавших респираторную терапию. Выраженность микроаспирации оценивалась на основании определения пепсина в трахеобронхиальном аспирате (ТБА). Диагноз ВАП устанавливался на основании стандартных клинических и рентгенологических критериев. В результате было установлено, что новорожденные, находившиеся на ИВЛ с «жесткими» параметрами, имели более частые случаи пневмонии с выраженной микроаспирацией желудочного содержимого. Пациенты с сочетанием микроаспирации и пневмонии имели максимальную продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии. Наибольшую статистическую значимость в генезе тяжелых респираторных расстройств в неонатальном периоде с потребностью в

ИВЛ с «жесткими» параметрами имела контаминация дыхательных путей грамотрицательной микрофлорой, предположительно кишечного происхождения.

Abstract

One of the most frequent infectious diseases in nosological structure of the neonatal period is pneumonia. The newborns who are on the artificial pulmonary ventilation (APV) get into risk group on development the ventilator-associated pneumonia (VAP) which frequency increases in process of increase in duration of APV. It is established, that newborns, being on APV in most cases have a microaspiration of gastric contents that does relevant the purpose of the real research: studying of influence of APV and a microaspiration of gastric contents on the frequency of development and feature of a course of neonatal pneumonia. Materials and methods. The research included 177 newborns receiving respiratory therapy. The expressiveness of a microaspiration was estimated on the basis of definition of Pepsinum in a tracheobronchial aspirate (TBA). The diagnosis of VAP was established on the basis of reference clinical and radiological criteria. Main results of a research. It is established that the newborns who are on the APV with "rigid" parameters had more frequent cases of pneumonia with the expressed microaspiration of gastric contents. Patients with a combination of a microaspiration and pneumonia had the maximal duration the APV and the subsequent kislородoterapiya. In a genesis of heavy respiratory frustration in the neonatal period with requirement in the APV with "rigid" parameters contamination of respiratory tracts a Gram-negative microflora, presumably intestinal origin had the greatest statistical significance.

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, параметры респираторной терапии, микроаспирация желудочного содержимого, экстинкция, пневмония.

Keywords: artificial pulmonary ventilation, parameters of respiratory therapy, microaspiration of gastric contents, extinction, pneumonia.

Введение

Вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП) составляют серьезную проблему современной неонатальной реанимации, поскольку сопряжены с увеличением продолжительности искусственной вентиляции легких, потребностью в более «жестких» параметрах респираторной терапии, развитием полисистемных осложнений и, как следствие, повышением экономических затрат на лечение и нарастанием показателей летальности [Володин, Касихина, 2004]. Нарастание частоты выделения микрофлоры кишечного происхождения в ТБА у новорожденных с ВАП делает актуальным детальный анализ механизмов, способствующих проникновению микрофлоры кишечного происхождения в бронхолегочную систему. Установлено, что микроаспирация желудочного содержимого имеет место у большинства новорожденных, находящихся на ИВЛ [Брыксина и др., 2015]. Таким образом, основная масса детей неонатального периода, получающих респираторную терапию, входит в группу риска по развитию пневмонита смешанной химической и инфекционной этиологии вследствие кислотно-пептического поражения легких при аспирации компонентов желудочного происхождения и контаминации дыхательных путей желудочно-кишечной микрофлорой [Nelson et al., 1997; Koiief, 2000; Mutlu et al., 2003; Vincent, 2004].

Основным этиологическим фактором развития ВАП считается инфицирование патогенными микроорганизмами, представленными грамположительной флорой и грамотрицательной, грибковой микрофлорой [Егорова и др., 2010]. Полимикробный характер контаминации дыхательных путей с выделением микрофлоры, имеющей внелегочное происхождение, при ВАП у новорожденных может свидетельствовать о разнообразии путей инфицирования и влиянии коморбидных состояний на развитие нозокомиальной ВАП неонатального периода [Fuloria M., 2000; Воротникова, Спирина, 2005]. В частности, в ТБА у новорожденных, находящихся на ИВЛ, в настоящее время достаточно часто выделяется микрофлора кишечного происхождения, представленная *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* [Егорова и др., 2010]. Помимо жизнеобеспечивающей функции, ИВЛ может оказывать неблагоприятное действие на функциональную активность ряда систем органов. В частности, ИВЛ может приводить к дистрофическим изменениям слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [Metheny et al., 2004], а также

снижать активность перистальтики с замедлением эвакуации желудочного и кишечного содержимого со стимуляцией гастроэзофагеального рефлюкса, что на фоне угнетения антиаспирационных механизмов будет способствовать микроаспирации желудочного содержимого [Ершов, 2005; Salvatore et al., 2005]. В состав аспирированного желудочно-кишечного содержимого могут входить не только химические компоненты, представленные соляной кислотой, пепсином, желчными кислотами, но и условно-патогенная и патогенная микрофлора желудочно-кишечного тракта [Rotta et al., 2004; Sadowska-Krawczenko et al., 2005; Krishnan et al., 2011]. Вследствие аспирации микробиологического компонента желудочно-кишечного происхождения возможно развитие инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, который усугубляет неблагоприятные эффекты баротравмы, волюмотравмы, гипероксии, ассоциированных с проведением респираторной терапии с «жесткими» параметрами, что способствует развитию хронической бронхолегочной патологии [Овсянников, 2011; Бойцова и др., 2014; Брыксина и др., 2015].

Таким образом, микроаспирация желудочного содержимого может являться не только результатом коморбидного течения функциональной патологии желудочно-кишечного тракта и патологии центральной нервной системы, но и следствием проводимой респираторной терапии, главным образом ИВЛ с «жесткими» параметрами. Развивающийся на фоне повторных эпизодов микроаспирации пневмонит может иметь два основных механизма инициации: неинфекционный (химический) и инфекционный (контаминацию микрофлорой кишечного происхождения).

Цель исследования – определение особенностей влияния параметров искусственной вентиляции легких и микроаспирации желудочного содержимого на частоту развития неонатальных пневмоний.

Задачи исследования:

1. Определение частоты ВАП у новорожденных в зависимости от микроаспирации желудочного содержимого.
2. Сравнительный анализ активности пепсина в ТБА у новорожденных с ВАП и без нее.
3. Выявление особенностей контаминации дыхательных путей у новорожденных с ВАП в зависимости от особенностей параметров ИВЛ.
4. Определение продолжительности ИВЛ и последующей кислородотерапии у новорожденных в зависимости от наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого и ВАП.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 177 детей в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, получавших респираторную терапию в неонатальном периоде. В зависимости от наличия/отсутствия «жестких» параметров ИВЛ, определяемых согласно критериям, предложенным [Мостовой и др., 2002], пациенты были подразделены на две группы. Основную группу составили 98 детей с «жесткими» параметрами ИВЛ в неонатальном периоде, подразделенные в зависимости от массы тела на момент рождения на три подгруппы: масса тела менее 1000 грамм – 23 ребенка (подгруппа 1А), масса тела 1000-2500 грамм – 37 детей (подгруппа 1В), масса тела более 2500 грамм – 38 детей (подгруппа 1С).

В группу сравнения вошли 79 детей с физиологическими параметрами ИВЛ в неонатальном периоде, подразделявшиеся в соответствии с массой тела на момент рождения на следующие подгруппы: менее 1000 грамм – 25 детей (подгруппа 2А), масса тела 1000-2500 грамм – 31 ребенок (подгруппа 2В), масса тела более 2500 грамм – 23 ребенка (подгруппа 2С).

Верификация микроаспирации желудочного содержимого проводилась при помощи запатентованной методики выделения пепсина в трахеобронхиальном аспирате с определением его активности по величине экстинкции [Патент РФ № 2480753, 2013]. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось с помощью рентгенологического комплекса «Спектр Ап» по стандартной методике. Диагноз ВАП устанавливался при появлении клинических и рентгенологических признаков инфекционно-

воспалительного поражения легких спустя 48 часов после интубации и начала ИВЛ при отсутствии признаков пневмонии перед интубацией. Критерии диагноза ВАП включали наличие очаговых или инфильтративных теней на рентгенограмме спустя 48 часов после интубации и начала ИВЛ, лейкоцитоз выше $25 \times 10^9/\text{л}$ и сдвиг в лейкоцитарной формуле влево [Воротникова, Спирина, 2005; Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, 2009].

Для определения статистической значимости параметров и режимов ИВЛ в развитии микроаспирации желудочного содержимого применялся статистический анализ методом расчета отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что в основной группе общая частота случаев ВАП составила 65 (66.3%), что достоверно ($p < 0.05$) выше соответствующего показателя в группе сравнения – 28 (35.4%).

Распределение количества случаев ВАП в зависимости от наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого выявило достоверно ($p < 0.05$) большее количество случаев ВАП у пациентов с микроаспирацией в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Распределение количества случаев ВАП в зависимости от наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого
Distribution of quantity of cases of VAP depending on existence/lack of a microaspiration of gastric contents

	Основная группа				Группа сравнения			
	дети с микроаспирацией (n=81)		дети без микроаспирации (n=17)		дети с микроаспирацией (n=28)		дети без микроаспирации (n=51)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВАП	62	76.5*	3	17.7*	17	60.7*	11	22*

Примечание: * – различия между показателями у пациентов с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее статистически достоверны ($p < 0.05$).

Так, в основной группе из 81 пациента с микроаспирацией желудочного содержимого у 62 (76.5%) имела место ВАП, остальные 3 случая пневмонии в основной группе не сопровождалась микроаспирацией. В группе сравнения ВАП имела место у 17 из 28 детей с микроаспирацией желудочного содержимого, что составило 60.7% случаев. У пациентов без микроаспирации желудочного содержимого в группе сравнения (51 ребенок) ВАП была выявлена в 11 случаях (22%).

Таким образом, как в основной группе, так и в группе сравнения достоверное ($p < 0.05$) большинство пациентов с ВАП имели микроаспирацию желудочного содержимого, что может свидетельствовать о значимой роли микроаспирации в развитии ВАП. Важна также опосредованная роль пневмонии в увеличении частоты развития микроаспирации желудочного содержимого посредством гипоксического и токсического нарушения центральных регулирующих механизмов, местной гипоксии стенки желудочно-кишечного тракта и негативных эффектов респираторной терапии с нарастающим уровнем среднего давления в дыхательных путях, концентрации кислорода в кислородовоздушной смеси и давления на вдохе.

В ходе исследования мы проанализировали активность пепсина в ТБА у пациентов с наличием и отсутствием пневмонии на фоне микроаспирации желудочного содержимого (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Сравнительный анализ активности пепсина в ТБА у новорожденных с ВАП и без нее
The comparative analysis of activity of pepsinum in TBA at newborns with VAP and without it

	Основная группа (n=81)		Группа сравнения (n=28)	
	ВАП есть (n=62)	ВАП нет (n=19)	ВАП есть (n=17)	ВАП нет (n=11)
Экстинкция (M±Co)	1.528±0.039*●	1.317±0.025*●	1.216±0.024*●	0.982±0.037*●

Примечание: * – различия между показателями у пациентов с ВАП и без нее внутри группы статистически достоверны (p<0.05); ● – различия соответствующих показателей между группами статистически достоверны (p<0.05).

Полученные данные свидетельствовали о достоверно более высоком уровне активности пепсина у пациентов с ВАП в обеих группах. При проведении сравнительного анализа активности пепсина между группами установлена достоверно (p<0.05) более высокая активность у пациентов с ВАП в основной группе.

Интересным в клиническом отношении являлись результаты микробиологического исследования ТБА. По нашим данным, у 67.7% пациентов с ВАП выделялась грамотрицательная микрофлора, у 26.9% – грамположительная микрофлора, у 14% – грибковая микрофлора. В этиологической структуре пневмоний преобладали случаи полимикробной контаминации – 59.1%, с наличием грибково-бактериальных ассоциаций в 9.7% случаев. При проведении сравнительного анализа в группах получены данные о преобладании грамотрицательной микрофлоры с достоверно (p<0.05) более частыми случаями полимикробной и грибковой контаминации у пациентов в основной группе (табл. 3, 4).

Таблица 3
Table 3

Особенности контаминации дыхательных путей у пациентов с ВАП
Features of contamination of respiratory tracts at patients with VAP

Особенности контаминации дыхательных путей	Общее количество случаев ВАП в исследуемой совокупности (n=93)	
	абс.	%
Грамотрицательная микрофлора	63	67.7
Грамположительная микрофлора	25	29.6
Грибковая микрофлора	13	14
ПК ¹	55	59.1
ПК+грибковая микрофлора	9	9.7

Примечание: ¹ – ПК – полимикробная контаминация.

Таблица 4
Table 4

Особенности контаминации дыхательных путей у пациентов с ВАП в основной группе и группе сравнения
Features of contamination of respiratory tracts at patients with VAP in a basic group and group of comparison

Особенности контаминации дыхательных путей	Основная группа (n=65)		Группа сравнения (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
Грамотрицательная микрофлора	54	83.1*	6	32.1*
Грамположительная микрофлора	10	15.4*	15	53.6*
Грибковая микрофлора	11	16.9*	2	7.1*
ПК	44	67.7*	11	39.3*
ПК+грибковая микрофлора	7	10.8*	2	7.1*

Примечание: * – различия между группами статистически достоверны (p<0.05).

Помимо изучения общего характера контаминации дыхательных путей, нами проведен сравнительный анализ особенностей микробиологического спектра в группах. В составе грамотрицательной микрофлоры, выделенной у пациентов основной группы, достоверно ($p < 0.05$) преобладала *Klebsiella pneumoniae*, грамположительной – *Enterococcus faecium* с наличием случаев колонизации *Staphylococcus aureus*, количество которых достоверно ($p < 0.05$) превышало соответствующий показатель в группе сравнения. Грибковая микрофлора в основном количестве случаев была представлена *Candida albicans*, однако в основной группе имелись пациенты, контаминированные *Candida krusei*. Выявлено достоверно ($p < 0.05$) более частое выделение из ТБА *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* и *Enterococcus faecium* в основной группе. Учитывая характерную первичную локализацию последних микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте, можно предположить возможность контаминации дыхательных путей микроорганизмами кишечной группы посредством микроаспирации содержимого ротоглотки, включающего компоненты рефлюктата. Очевидно, что пациенты с контаминацией дыхательных путей *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* и *Enterococcus faecium* имели выраженные гастроинтестинальные дисфункции с возможным сочетанием дуоденогастрального рефлюкса и проксимального гастроэзофагеального рефлюкса, что объясняет попадание микрофлоры кишечного происхождения в ротовую полость с последующей ее аспирацией. Отдельно следует рассмотреть контаминацию дыхательных путей *Klebsiella pneumoniae*. В классическом представлении данный микроорганизм попадает в дыхательные пути ингаляционным путем вследствие контаминации дыхательного контура и увлажнителя аппарата ИВЛ. Согласно полученным данным, представляется возможным объяснить контаминацию дыхательных путей *Klebsiella pneumoniae* не за счет аппаратуры для респираторной терапии, а посредством микроаспирации желудочного содержимого. Учитывая статистически значимые различия в микробиологическом спектре в исследуемых группах, мы оценили относительный риск потребности в «жестких» режимах ИВЛ в неонатальном периоде в зависимости от общего характера контаминации дыхательных путей и выделенной микрофлоры (табл. 5).

Таблица 5

Table 5

Относительный риск потребности в «жестких» режимах ИВЛ в зависимости от общего характера контаминации дыхательных путей
The relative risk of need for the APV "rigid" modes depending on the common nature of contamination of respiratory tracts

Особенности контаминации дыхательных путей	P	ОШ
Грамотрицательная микрофлора	0.0004	18
Грамположительная микрофлора	0.05	0.16
Грибковая микрофлора	0.0003	2.6
ПК	0.001	3.2
ПК+грибковая микрофлора	0.005	1.6

Установлено, что наибольший риск развития потребности в превышении физиологического уровня среднего давления в дыхательных путях, концентрации кислорода в кислородовоздушной смеси и пикового давления на вдохе (по жизненным показаниям) имели дети, дыхательные пути которых были контаминированы грамотрицательной микрофлорой. Более низкий уровень значимости имели полимикробная контаминация дыхательных путей и выделение грибковой микрофлоры. Грамположительная микрофлора не играла статистически значимой роли в снижении комплайенса легких.

В ходе исследования мы проанализировали продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии в зависимости от наличия или отсутствия ВАП в основной группе и группе сравнения. Продолжительность ИВЛ и кислородотерапии у пациентов с ВАП и микроаспирацией желудочного содержимого статистически значимо ($p < 0.05$) превышала продолжительность ИВЛ у пациентов с ВАП без микроаспирации. Пациенты без ВАП, но

с микроаспирацией желудочного содержимого имели достоверно ($p < 0.05$) более продолжительную респираторную терапию в сравнении с пациентами без ВАП и без микроаспирации (табл. 6, 7).

Таблица 6
Table 6

Продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии у новорожденных основной группы в зависимости от наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого и ВАП
Duration the APV and the subsequent kislородoterapiya at newborns of a basic group depending on existence/lack of a microaspiration of gastric contents and VAP

	Основная группа (n=98)			
	с микроаспирацией желудочного содержимого (n=81)		без микроаспирации желудочного содержимого (n=17)	
	ВАП есть (n=62)	ВАП нет (n=19)	ВАП есть (n=3)	ВАП нет (n=14)
Продолжительность ИВЛ (дни) M±Co	21.17±1.48*●	17.14±2.39*◆	18.26±1.32*●	11.36±1.43*◆
Продолжительность кислородотерапии (дни) M±Co	23.46±3.25*●	18.39±1.42*◆	17.29±1.26*●	10.15±2.58*◆

Примечание: * – различия между показателями внутри основной группы и группы сравнения статистически достоверны ($p < 0.05$); ● – различия между показателями у пациентов с микроаспирацией в основной группе и группе сравнения статистически достоверны ($p < 0.05$); ◆ – различия между показателями у пациентов без микроаспирации в основной группе и группе сравнения статистически достоверны ($p < 0.05$).

Таблица 7
Table 7

Продолжительность ИВЛ и последующей кислородотерапии у новорожденных группы сравнения в зависимости от наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого и ВАП
Duration the APV and the subsequent kislородoterapiya at newborns of group of comparison depending on existence/lack of a microaspiration of gastric contents and VAP

	Группа сравнения (n=79)			
	с микроаспирацией желудочного содержимого (n=28)		без микроаспирации желудочного содержимого (n=51)	
	ВАП есть (n=17)	ВАП нет (n=11)	ВАП есть (n=11)	ВАП нет (n=40)
Продолжительность ИВЛ (дни) M±Co	15.12±2.19*●	12.27±1.24*◆	11.35±2.82*●	7.04±2.16*◆
Продолжительность кислородотерапии (дни) M±Co	17.73±3.41*●	14.48±2.32*◆	10.65±3.19*●	6.15±2.14*◆

Примечание: * – различия между показателями внутри основной группы и группы сравнения статистически достоверны ($p < 0.05$); ● – различия между показателями у пациентов с микроаспирацией в основной группе и группе сравнения статистически достоверны ($p < 0.05$); ◆ – различия между показателями у пациентов без микроаспирации в основной группе и группе сравнения статистически достоверны ($p < 0.05$).

Выводы

1. Согласно анализу частоты случаев ВАП в зависимости от наличия/отсутствия микроаспирации желудочного содержимого, достоверно ($p < 0.05$) большее количество пациентов с микроаспирацией имели ВАП.

2. Полученные данные свидетельствовали о достоверно ($p < 0.05$) более высоком уровне активности пепсина в ТБА у пациентов с ВАП в обеих группах. При проведении

сравнительного анализа активности пепсина между группами, максимальная активность пепсина в ТБА была установлена у пациентов с ВАП, находящихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами.

3. Согласно результатам микробиологического исследования ТБА, выявлено преобладание грамотрицательной микрофлоры с достоверно ($p < 0.05$) более частыми случаями полимикробной и грибковой контаминации у новорожденных, находящихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами.

4. Максимальная продолжительность респираторной терапии была отмечена у пациентов с ВАП и микроаспирацией желудочного содержимого, находящихся на ИВЛ с «жесткими» параметрами.

Таким образом, химический и инфекционный пневмонит, развивающийся на фоне ИВЛ-индуцированной микроаспирации, способствует увеличению продолжительности ИВЛ и последующей кислородотерапии. Полученные результаты делают актуальным изучение этиологических и патогенетических механизмов развития ВАП, что позволит изменить классические представления о данной нозологии, отнести к ней как к полисистемной проблеме и разработать новые схемы комплексной диагностики и лечения.

Список литературы References

1. Бойцова Е.В., Запевалова Е.Ю., Овсянников Д.Ю. 2014. Респираторные, неврологические и структурно-функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей и взрослых. Неонатология: новости, мнения, обучение, 1 (3): 71–79.

Bojцова E.V., Zapevalova E.Ju., Ovsjannikov D.Ju. 2014. Respiratornye, nevrologicheskie i strukturno-funkcional'nye posledstvija bronholegochnoj displazii u detej i vzroslyh [Respiratory, neurologic and structurally functional consequences of a bronchopulmonary dysplasia at children and adults]. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie, 1 (3): 71–79. (in Russian)

2. Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Савченко А.П. 2015. Особенности коморбидной патологии у детей с бронхолегочной дисплазией на фоне микроаспирации желудочного содержимого в неонатальном периоде. Педиатрия, 4: 224.

Bryksina E.Ju., Bryksin V.S., Savchenko A.P. 2015. Osobennosti ko-morbidnoj patologii u detej s bronholegochnoj displaziej na fone mikroaspiracii zheludochного soderzhimogo v neonatal'nom periode [Features of comorbid pathology at children with a bronchopulmonary dysplasia against the background of a microaspiration of gastric contents in the neonatal period]. Pediatrija, 4: 224. (in Russian)

3. Володин Н.Н., Касихина С.А. 2004. Актуальность проблемы нозокомиальных инфекций в неонатологии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 1: 74–79.

Volodin N.N., Kasihina S.A. 2004. Aktual'nost' problemy nozokomial'nyh infekcij v neonatologii [Relevance of a problem of intrahospital infections in a neonatology]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii, 1: 74–79. (in Russian)

4. Воротникова Н.А., Спирина А.А. 2005. Особенности сочетанного течения рефлюксной патологии и бронхообструктивного синдрома у детей. В кн.: Тезисы докладов V съезда научного общества гастроэнтерологов России и XXXII Сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. М., Анахарсис: 664–665.

Vorotnikova N.A., Spirina A.A., 2005. Osobennosti sochetannogo techenija refljuksnoj patologii i bronhoobstruktivnogo sindroma u detej [Features of the combined course of reflux pathology and bronchoobstruktion syndrome at children]. V kn.: Tezisy dokladov V s"ezda nauchnogo obshhestva gastrojenterologov Rossii i NHHH sessii Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta gastrojenterologii. M., Anaharsis: 664–665. (in Russian)

5. Егорова И.Н., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. 2010. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса). Общая реаниматология, 1 (1): 79–88.

Egorova I.N., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Jakovlev V.N., Alekseev V.G. 2010. Ventiljator-associirovannaja pnevmonija: diagnostika, profilaktika, lechenie (sovremennoe sostojanie voprosa) [The pneumonia associated with carrying out artificial pulmonary ventilation: diagnostics, prevention, treatment (current state of a question)]. Obshhaja reanimatologija, 1 (1): 79–88. (in Russian)

6. Ершов А.Л. 2005. Осложнения и побочные эффекты длительной искусственной вентиляции легких со стороны пищеварительной системы: обзор литературы. В кн.: Критические состоя-

ния в акушерстве и неонатологии. Материалы III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции (Петрозаводск, 2005). Петрозаводск: 230–238.

Ershov A.L. 2005. Oslozhnenija i pobochnye jeffekty dlitel'noj is-kusstvennoj ventiljacji legkih so storony pishhevaritel'noj sistemy: obzor literatury [Complications and the ghost effects of the long-lived artificial pulmonary ventilation from the alimentary system: review of literature]. V kn.: Kriticheskie sostojanija v akusherstve i neonatologii. Materialy III-j Vserossijskoj mezhdisciplinarnoj nauchno-prakticheskoj konferencii (Petrozavodsk, 2005). Petrozavodsk: 230–238. (in Russian)

7. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М., Российское респираторное общество, 2009.

Klassifikacija klinicheskikh form bronholegochnyh zabojevanij u detej [Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases at children]. Moscow, Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2009. (in Russian)

8. Мостовой А.В., Любименко В.А., Иванов С.Л. 2002. Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии. Руководство для врачей. М., 125.

Mostovoj A.V., Ljubimenko V.A., Ivanov S.L. 2002. Vysokochastotnaja iskusstvennaja ventiljacija legkih v neonatologii [High-pitched artificial pulmonary ventilation in a neonatology]. Rukovodstvo dlja vrachej. Moscow, 125. (in Russian)

9. Овсянников Д.Ю. 2011. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы, контроль. Педиатрия, 90 (1): 128–133.

Ovsjannikov D.Ju. 2011. Bronholegochnaja displazija: estestvennoe razvitie, ishody, kontrol' [Bronchopulmonary dysplasia: natural development, outcomes, monitoring]. Pediatrija, 90 (1): 128–133. (in Russian)

10. Почивалов А.В., Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Василенко Д.В. 2013. Способ прогнозирования тяжести течения бронхолегочной патологии на фоне гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких. Патент РФ № 2480753. Бюл. № 12.

Pochivalov A.V., Bryksina E.Ju., Bryksin V.S., Vasilenko D.V. Sposob prognozirovanija tjazhesti techenija bronholegochnoj patologii na fone gastroezofagealnogo refljuksa u detej, nahodjashihsj na iskusstvennoj ventiljácii legkih [Way of prediction of weight of a course of bronchopulmonary pathology against the background of a gastroezofagealny reflux at the children who are on artificial pulmonary ventilation]. Patent RF № 2480753. Bjul. № 12. (in Russian)

11. Fuloria M. 2000. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age. J. Perinatol. 20 (4): 235–239.

12. Koiief M.H. 2000. Ventilator-associated pneumonia the importance of initial empirical antibiotic selection. Infect. Med, 17(4): 265–268.

13. Krishnan R., Nemzek J., Napolitano L.M., Knight P.R. 2011. Aspiration-Induced lung injury. Crit Care Med. V, 39(4): 818–826.

14. Metheny N.A., Schallom M.E., Edwards S.J., 2004. Effect of gastrointestinal motility and feeding tube site on aspiration risk in critically ill patients: a review. Heart Lung., 33 (3): 131–145.

15. Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. 2003. Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation. Am. J. Respir. Med., 2 (5): 395–411.

16. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M., Christoffel K.K. 1997. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 151 (6): 569–572.

17. Rotta A.T., Shiley K.T., Davidson B.A. 2004. Gastric acid and particulate aspiration injury inhibits pulmonary bacterial clearance. Crit. Care Med., 32 (3): 747–754.

18. Sadowska-Krawczenko I., Korbak P., Czerwonka-Szaflarska M. 2005. Influence of selected neonatal diseases on the incidence of gastroesophageal reflux in preterm neonates. Med. Wieku Rozwoj, 9 (3), Pt. 1: 317–324.

19. Salvatore S., Hauser B., Vandemaele K., Novario R., Vandenplas Y. 2005. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 40 (2): 210–215.

20. Vincent J.L. 2004. Ventilator-associated pneumonia. J. Hosp. Infect., 57 (4): 272–280.