УДК 616-083.98-053.2+616.33-083.2-036.11+616.329-002-085
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.90.33.012

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАСТРАЛЬНОГО КОРМЛЕНИЯ АНТИРЕФЛЮКСНОЙ СМЕСЬЮ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

© Олег Геннадьевич Смирнов, Владимир Ильич Горбачев

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100

Контактная информация:
Олег Геннадьевич Смирнов — очный аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии. E-mail: dr.smirnov@list.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9096-4820 SPIN: 3741-5713

Для цитирования: Смирнов О.Г., Горбачев В.И. Клиническая эффективность гастрального кормления антирефлюксной смесью у недоношенных детей на искусственной вентиляции легких // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 3. С. 110–115. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.90.33.012

Поступила: 14.06.2024 **Одобрена: 29.07.2024** **Принята к печати: 10.09.2024**

Резюме. *Введение.* Гастроэзофагеальный рефлюкс — часто возникающее патологическое состояние у недоношенных новорожденных детей в критическом состоянии. *Цель исследования* — проанализировать частоту развития гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у недоношенных детей и оценить эффективность гастрального кормления антирефлюксной смесью у детей на искусственной вентиляции легких при наличии ГЭР. *Материалы и методы.* На базе Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (г. Иркутск) в период с 2018 по 2020 гг. было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены истории болезни 73 недоношенных детей. В процессе исследования оценили частоту ГЭР, частоту использования антирефлюксных препаратов, изменение массы тела за период нахождения в реанимации, длительность ИВЛ, продолжительность пребывания в реанимации и изменения лабораторных показателей на момент поступления и через 10 дней после начала интенсивной терапии. *Результаты и обсуждение.* Проведенный ретроспективный анализ показал, что у 69,8% детей в истории болезни были какие-либо записи о проявлениях гастроэзофагеального рефлюкса. Все пациенты при возникновении клинических проявлений ГЭР получали антирефлюксную смесь, из них у 52,4% проводили медикаментозное лечение (мотилиум, омепразол) во время госпитализации в реанимации, а 19,6% продолжали получать их и после перевода в отделение патологии новорожденных. Среди тех, кто получал антирефлюксные смеси, ГЭР был диагностирован только у 47% пациентов. Из всех новорожденных, получавших препараты, 62,7% пациентов получали мотилиум и 35,2% омепразол. При неэффективности консервативной антирефлюксной терапии 17,6% пациентов была выполнена оперативная фундопликация. *Заключение.* 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 достаточной эффективности питания ребенка.

Ключевые слова: *интенсивная терапия в неонатологии, энтеральное кормление, антирефлюксная терапия*

CLINICAL EFFICACY OF GASTRIC FEEDING WITH ANTIREFLUX MIXTURE IN PREMATURE INFANTS ON MECHANICAL VENTILATION

© Oleg G. Smirnov, Vladimir I. Gorbachev

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education RMANPO of the Ministry of Health of Russia. 100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049 Russian Federation

Contact information:
Oleg G. Smirnov — postgraduate student of Department of anesthesiology and intensive care. E-mail: dr.smirnov@list.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9096-4820 SPIN: 3741-5713

For citation: Smirnov OG, Gorbachev VI. Clinical efficacy of gastric feeding with antireflux mixture in premature infants on mechanical ventilation**.** Children's Medicine of the North-West. 2024;12(3):110–115. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.90.33.012

Received: 14.06.2024 **Revised: 29.07.2024** **Accepted: 10.09.2024**

Abstract. *Introduction.* Gastroesophageal reflux is a common pathological condition in critically ill premature infants. *The aim of the study* was to analyze the incidence of gastroesophageal reflux (GER) in premature infants and to evaluate the effectiveness of gastric feeding with antireflux mixture in children on artificial ventilation in the presence of GER. *Materials and methods.* A retrospective study was conducted on the basis of the Irkutsk Municipal Pediatric Clinical Hospital (Irkutsk) in the period from 2018 to 2020, which included the medical histories of 73 premature infants. In the course of the study, the frequency of GER, the frequency of use of antireflux drugs, changes in body weight during the period of stay in intensive care, the duration of ventilation, the duration of stay in intensive care and changes in laboratory parameters at the time of admission and 10 days after the start of intensive care were evaluated. *Results and discussion.* A retrospective analysis showed that 69.8% of the total number of children in the medical history had any records of manifestations of gastroesophageal reflux. When clinical manifestations of GER occurred, the frequency of transfer to an antireflux mixture was in 100% of cases, of which 52.4% received medication (motilium, omeprazole) during hospitalization in intensive care, and 19.6% continued to receive it after transfer to the department. Among those who received antireflux mixtures, GER was diagnosed in only 47% of patients. Among all newborns who received the drugs, 62.7% of patients received motilium and 35.2% omeprazole. With the ineffectiveness of conservative antireflux therapy, surgical fundoplication was performed in 17.6% of patients. *Conclusion.* Conservative antireflux therapy for gastric feeding in premature infants with low and very low body weight, with pneumonia, on artificial lung ventilation does not provide sufficient effectiveness of child nutrition.

Keywords: *intensive care in neonatology, enteral feeding, antireflux therapy*

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — патологическое состояние, часто возникающее у недоношенных новорожденных детей в критическом состоянии. Этому способствует ряд факторов: относительно большой объем потребляемой жидкой пищи, функциональная «незрелость» нижнего пищеводного сфинктера, положение тела ребенка при кормлении — лежа на спине [1]. Определение точной распространенности ГЭР по сравнению с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) является сложной задачей из-за нечеткого различия между физиологическим и патологическим рефлюксом.

Консервативное лечение следует рассматривать как терапию первой линии у детей без клинических осложнений [2]. На основании имеющихся данных положение тела можно считать хорошо зарекомендовавшим себя и безопасным методом лечения недоношенных детей с симптомами неосложненного ГЭР. Снижение проявлений ГЭР наблюдается в левой боковой позиции с возвышенным головным концом, в то время как положение на спине и правом боку провоцирует рефлюкс [3]. Кроме того, определенные преимущества могут быть достигнуты путем изменения диеты и/или длительности кормления, например, уменьшения скорости кормления и использования гидролизованной смеси [4]. Использование транспилорического питания является эффективным методом кормления, позволяет быстрее стабилизировать нутритивный баланс и обеспечить существенную прибавку веса [4]. Было обнаружено, что камедь, используемая для сгущения пищевого комка, затрудняет всасывание ряда нутриентов [5, 6]. Высказывалось также опасение о возможной связи между загустителем молочной смеси и развитием некротического энтероколита [7]. Антирефлюксные препараты, в том числе антагонисты рецепторов гистамина-2 и ингибиторы протонной помпы, не лицензированы для использования у новорожденных в Российской Федерации (РФ) и многих других странах, хотя часто сообщается об использовании *off label* (использование лекарственных средств по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению). [8]. Антациды и другие кислотоподавляющие препараты могут снижать кислотность желудочного сока, но не влияют на признаки/симптомы ГЭР, и их использование связано с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая некротизирующий энтероколит (НЭК) и инфекции [9]. Ряд исследователей рекомендуют использовать антирефлюксные препараты с осторожностью (если это вообще возможно) у недоношенных новорожденных из-за отсутствия доказательств эффективности и возможного вреда [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать частоту развития гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у недоношенных детей и оценить эффективность гастрального кормления антирефлюксной смесью у детей на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при наличии ГЭР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены истории болезни 73 недоношенных детей, проходивших лечение в отделении реанимации новорожденных Ивано-Матрёнинской детской клинической больницы (г. Иркутск) в период 2018–2020 гг. Пациенты, включенные

 ISSN 2221-2582

в исследование, родились недоношенными на сроке 28–35 недель гестации с низкой и очень низкой массой тела, нуждались в проведении ИВЛ и имели подтвержденный диагноз пневмонии.

Пациенты в сформированной выборке были разделены на две группы. В первую группу вошел 51 пациент с подтвержденным гастроэзофагеальным рефлюксом. Вторая группа состояла из 22 пациентов без ГЭР. Респираторная терапия в отделении интенсивной терапии проводилась в режиме PCV (вентиляции с регулируемым давлением) с помощью аппарата искусственной вентиляции легких MAQUET Servo-i (Германия).

В процессе исследования мы оценили частоту ГЭР, частоту использования антирефлюксных препаратов, изменение массы тела за период нахождения в реанимации, длительность ИВЛ, продолжительность пребывания в реанимации и изменения лабораторных показателей на момент поступления и через 10 дней после начала интенсивной терапии.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы STATISTICA 10.0. Результаты представлены в виде медианы и квартилей (25–75%). Статистический анализ 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. За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективный анализ историй болезни показал, что у 69,8% (n=51) детей в истории болезни были какие-либо записи о проявлениях гастроэзофагеального рефлюкса. Гестационный возраст в группе детей с ГЭР составил 31 (28–35) неделю, а в группе без ГЭР — 32 (28–36) недели. Возраст на момент поступления составил 19 (10–77) дней в группе с ГЭР и 17 (9–65) дней в группе без ГЭР. При возникновении клинических проявлений ГЭР в 100% случаев пациенты получали антирефлюксную смесь, из которых 27 пациентов (52,4%) получали препараты (мотилиум, омепразол) во время госпитализации в отделении реанимации, а 19,6% (n=10) продолжали их получать и после перевода из отделения реанимации.. Среди тех, кто получал терапевтические (антирефлюксные) смеси, ГЭР был диагностирован у 47% (n=24) пациентов. Среди всех новорожденных, принимавших препараты, 62,7% (n=32) пациентов получали мотилиум и 35,2% (n=18) — омепразол. При неэффективности консервативной антирефлюксной терапии 9 (17,6%) пациентам была выполнена оперативная фундопликация (рис. 1).

При анализе динамики веса на 10-е 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). При анализе массы тела пациентов на 10-й день проводимой консервативной антирефлюксной терапии удалось выявить статистически достоверные различия. Так,

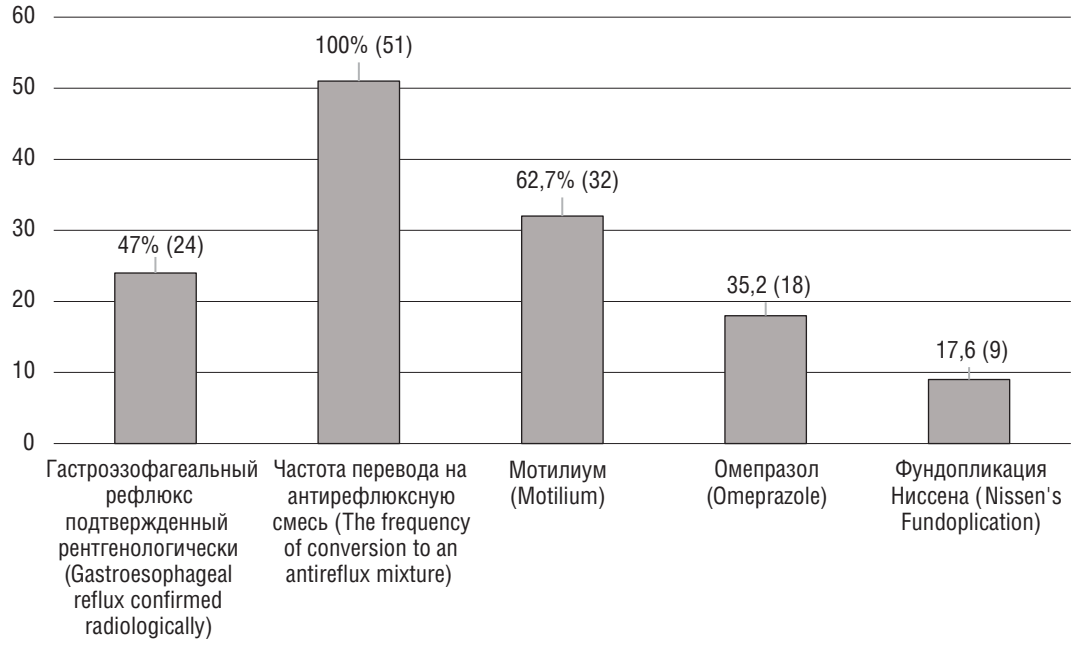


Рис. 1. Ретроспективный анализ

Fig. 1. Retrospective analysis

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) (рис. 2). Время пребывания в реанимации у детей с диагнозом ГЭР было значительно выше, чем у детей без ГЭР, — 12 (9,5–14,5) дней против 17 (15–20) дней (p_U <0,01).

Показатели продолжительности пребывания в стационаре у детей с ГЭР составили 49 (34–74) дней против 37 (34–46) дней у детей без ГЭР (p_U <0,01). Уровень общего белка у пациентов с ГЭР в первые сутки составил 39,2 (35,3–53,3) г/л, контроль данного параметра на 10-й день выявил снижение концентрации общего белка до 34,1 (30,9–48,2) г/л. Общий белок в группе детей без ГЭР в первые сутки был 40,2 (38,1–51,3) г/л, на 10-й день в группе детей без ГЭР уровень общего белка был 46,9 (42,2–50,8) г/л (рис. 3).

Креатинин у детей с ГЭР в первые сутки был на уровне 54,4 (28,2–56,5) мкмоль/л, в группе детей без гастроэзофагеального рефлюкса — 49,1 (33,3–58,7) мкмоль/л. На 10-й день исследования также не наблюдалось значимых изменений в исследуемых группах. Так, 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. Сопоставимые результаты были получены при анализе уровня мочевины. В группе детей с рефлюксом в первые сутки пребывания в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) мочевина была 3,0 (2,2–3,5) ммоль/л, на 10-й день наблюдения — 4,0 (3,0–4,8) ммоль/л, а в группе детей без ГЭР — 3,2 (2,5–3,9) ммоль/л, на 10-й день наблюдения — 4,1 (3,2–5,4) ммоль/л. Уровень глюкозы в группе детей с ГЭР 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, 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. 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 выявило статистически значимых изменений: на 10-й 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. Концентрация Na^+ в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом при поступлении была 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: на 10-й день исследования в группе детей с ГЭР уровень Na^+ был 138,10 (136,4–141,6) ммоль/л, в группе без ГЭР — 138,1 (136,6–140,9) ммоль/л. Концентрация Ca^{2+} в плазме крови в группе детей с ГЭР при поступлении была 1,15 (1,1–1,5) ммоль/л, в группе без ГЭР — 1,3 (1,1–1,4) ммоль/л. На 10-й день исследования в группе детей с гастроэзофагеальным рефлюксом уровень Ca^{2+} был 1,1 (1,1–1,3) ммоль/л, в группе детей без ГЭР — 1,3 (1,0–1,4) ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом с пациентами без ГЭР было обнаружено, что дети с рефлюксом имели меньший вес и гестационный возраст при рождении. Это может быть связано с тем, что кратковременное расслабление нижнего пищеводного сфинктера чаще встречается у недоношенных детей. Интересным фактом было то, что частота использования препаратов для консервативной терапии ГЭР была выше, чем частота задокументированного ГЭР. Это указывает на то, что препараты для консервативной терапии ГЭР назначаются без подтвержденного диагноза. В ходе

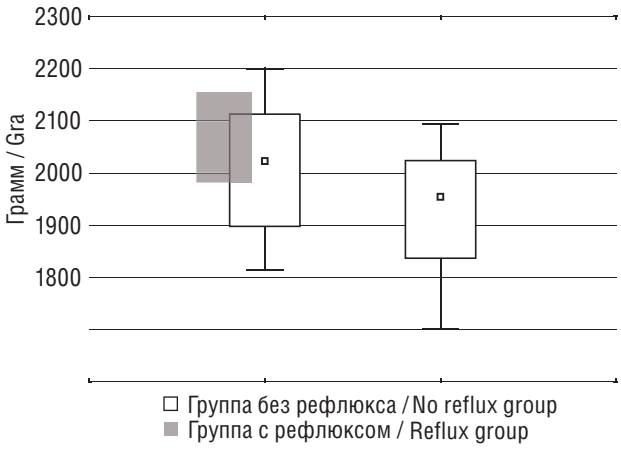


Рис. 2. Масса тела на 10-й день проводимой антирефлюксной терапии

Fig. 2. Weight on the 10th day of antireflux therapy

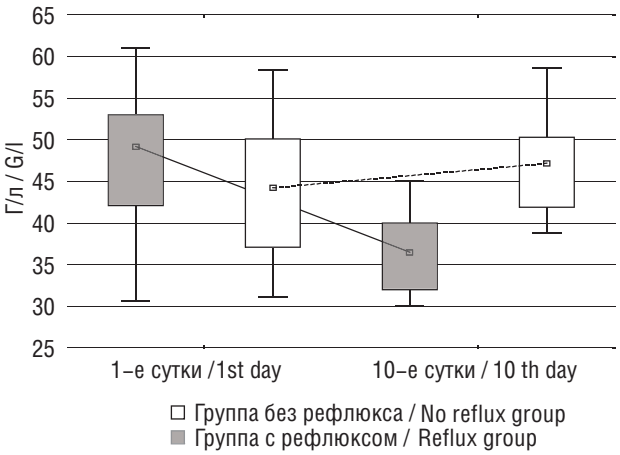


Рис. 3. Изменения уровня общего белка

Fig. 3. Total protein level

анализа мы установили, что проявления ГЭР наблюдались у 69,8% пациентов, в то время как частота перехода на антирефлюксную смесь составляла 100% случаев. Однако среди младенцев, получавших антирефлюксное лечение, гастроэзофагеальный рефлюкс был подтвержден рентгенологически только у 39,6%. В 36,9% случаев дети получали препараты во время госпитализации в реанимации, а 18,2% случаев пациенты продолжали получать их после перевода. Нами отмечен высокий уровень использования медикаментозной терапии у недоношенных детей: в 57% случаев был назначен мотилиум, в 45,4% наблюдений дети получали ингибиторы протонной помпы (омепразол). При анализе динамики веса было установлено, что среднесуточная прибавка в весе у детей с рефлюксом была на 32,2% меньше, чем у детей без ГЭР. Концентрация общего белка у детей с ГЭР также была на 14,2% ниже, чем у детей без ГЭР. Из-за неэффективности консервативной терапии 17,6% пациентов была выполнена фундопликация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 достаточной эффективности питания ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов О.Г., Горбачев В.И., Алейникова Н.Г. Гастроэзофагеальнный рефлюкс у недоношенных детей: стратегия проведения транспилорического питания. Педиатр. 2021;12(4):59–67. DOI: 10.17816/PED12459-67.
2. Bellaïche M., Bargaoui K., Jung C. et al. Reflux gastro-œsophagien et position de couchage des nourrissons. Enquête de pratique menée en France auprès de 493 pédiatres [Gastroesophageal reflux and sleep position of infants. A survey conducted in France by 493 pediatricians]. Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2017;24(1):17–23.
3. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. et al. 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. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018;66(3):516–554.
4. Binti Abdul Hamid H. et al. Anti-reflux medication use in preterm infants. Pediatric Research. 2022;92(2):520–525.
5. Santos V.S. et al. Association between histamine-2 receptor antagonists and adverse outcomes in neonates: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14(4):e0214135.
6. Beal J., Silverman B., Bellant J. et al. Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent. The Journal of pediatrics. 2012;161(2):354–356.
7. Смирнов О.Г., Горбачев В.И., Новожилов В.А. Транспилорическое кормление при искусственной вентиляции легких у недоношенных детей с пневмонией: наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. 2023;3:149–154.
8. Eichenwald E. C. et al. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux in preterm infants. Pediatrics. 2018;142(1).
9. Esposito C., Roberti A., Turra F. et al. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a literature review. Pediatric health, medicine and therapeutics. 2015;6:1–8.
10. Rybak A., Pesce M., Thapar N. et al. Gastro-Esophageal Reflux in Children. International journal of molecular sciences. 2017;18(8):2–17.

REFERENCES

1. Smirnov O.G., Gorbachev V.I., Aleinikova N.G. Gastroesophageal reflux in premature infants: strategy for transpyloric feeding. Pediatr. 2021;12(4):59–67. DOI: 10.17816/PED12459-67. (In Russian).
2. Bellaïche M., Bargaoui K., Jung C. et al. Reflux gastro-œsophagien et position de couchage des nourrissons. Enquête de pratique menée en France auprès de 493 pédiatres [Gastroesophageal reflux and sleep position of infants. A survey conducted in France by 493 pediatricians]. Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2017;24(1):17–23. (In France).
3. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. et al. 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. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018;66(3):516–554.
4. Binti Abdul Hamid H. et al. Anti-reflux medication use in preterm infants. Pediatric Research. 2022;92(2):520–525.
5. Santos V.S. et al. Association between histamine-2 receptor antagonists and adverse outcomes in neonates: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14(4):e0214135.
6. Beal J., Silverman B., Bellant J. et al. Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent. The Journal of pediatrics. 2012;161(2):354–356.
7. Smirnov O.G., Gorbachev V.I., Novozhilov V.A. Transpyloric feeding during artificial ventilation in premature infants with pneumonia: an observational study. Vestnik intensivnoj terapii imeni AI Saltanova. 2023;3:149–154. (In Russian).
8. Eichenwald E. C. et al. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux in preterm infants. Pediatrics. 2018;142(1).
9. Esposito C., Roberti A., Turra F. et al. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a literature review. Pediatric health, medicine and therapeutics. 2015;6:1–8.
10. Rybak A., Pesce M., Thapar N. et al. Gastro-Esophageal Reflux in Children. International journal of molecular sciences. 2017;18(8):2–17.