

УДК 616.233 / .24-007.17-053.31+611.24

**Ю. А. Батман, К. В. Поляков,
Д. А. Бессонов, В. В. Павлюченко**Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького МЗ Украины
(Украина, г. Донецк)**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У НЕДОНОШЕННЫХ
ДЕТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ****Ключевые слова:** недоношенные,
гипоксия, бронхолегочная дисплазия,
морфология.**Резюме.** В статье приведен аналитический обзор литературы и представлены морфологические данные секционных случаев бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Отмечено, что морфологические изменения в капиллярном русле легких при данной патологии определены различными исходами разных комбинаций факторов.**ВВЕДЕНИЕ**

Бронхолегочная дисплазия (бронхопульмональная дисплазия, БЛД) – хроническое заболевание легких, развивающееся у новорожденных детей в процессе терапии респираторных расстройств с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся дыхательной недостаточностью, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенологическими изменениями [6].

В настоящее время БЛД определена как необходимость кислородной поддержки в течение, по крайней мере, 28 дней после рождения и её тяжесть классифицируется соответственно необходимости респираторной поддержки [1,3].

Первое описание БЛД было опубликовано W.H. Northway в 1967 г. и представляло собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных детей, перенесших синдром дыхательных расстройств и требовавших ИВЛ и кислородной поддержки в течение 24 часов и более. Наблюдавшиеся дети имели средний гестационный возраст 32 недели и среднюю массу тела при рождении 2200 г. На основании этих данных W.H. Northway сделал заключение о появлении нового хронического заболевания легких – БЛД, развитие которого он связывал с проведением ИВЛ и длительным (более 150 часов) использованием для дыхания 80-100% кислорода [1,5].

Повсеместное раннее применение заместительной сурфактантной терапии существенно повысило выживаемость детей с экстремально низкой массой тела, однако результаты динамического наблюдения за ними в условиях поликлиники свидетельствуют о высокой частоте инвалидизации, главным образом за счет неврологических причин и хронических заболеваний легких, в первую очередь –

БЛД. В патогенезе БЛД доказано наличие вторичного дефицита сурфактанта: степень выраженности фибропластических процессов при БЛД пропорциональна степени угнетения активности сурфактанта и нарушения содержания различных фракций фосфолипидов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) [1].

Введение экзогенных сурфактантов приводит к быстрому улучшению функции дыхания у детей, что проявляется повышением парциального давления кислорода в артериальной крови, и тем самым, снижением концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси и давлением в дыхательных путях при проведении ИВЛ. В конечном итоге это ведёт к снижению таких осложнений интенсивной терапии, как БЛД, синдром утечки воздуха, хронические заболевания легких (ХЗЛ), длительность ИВЛ и смертность детей от респираторного дистресс-синдрома (РДС) [2,6].

Исследования в данном направлении выявили, что частота развития БЛД по данным различных перинатальных центров существенно варьирует, что объясняется использованием различных подходов к постановке диагноза (диагностических критериев). Среди пациентов, получавших сурфактантную терапию по поводу РДС, данные о формировании БЛД разнятся от 17% до 57%. Следует констатировать факт, что улучшение выживаемости глубоко недоношенных детей с чрезвычайно низкой массой тела при рождении, связанное, в том числе и с использованием препаратов сурфактанта, делает проблему БЛД актуальной во всем мире [3]. В то же время рутинное использование сурфактанта, совершенствование перинатальных технологий дало свои положительные результаты. За последнее десятилетие тяжесть течения БЛД претерпела заметные изменения в сторону более легких («мягких») форм [4,7,8].

Цель исследования

Цель исследования – установить основные морфологические признаки в легочной ткани у новорожденных с БЛД для обеспечения достоверности и объективизации патогистологического диагноза и прогноза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно селективно проанализировано 13 историй развития новорожденных, находившихся под наблюдением в отделении реанимации новорожденных и отделении неонатального наблюдения Донецкого регионального центра охраны материнства и детства в 2011 году. Все исследуемые новорожденные были условно разделены на две группы. В первую группу были включены 5 новорожденных с РДС и БЛД, а во вторую группу – 8 новорожденных с РДС без БЛД. Материалом для морфологического исследования были 5 секционных случаев БЛД у новорожденных в возрасте от 25 до 37 суток жизни, у которых при патологоанатомическом исследовании были выявлены структурные изменения в легочной ткани. Контрольную группу составили 8 секционных случаев детей, которые умерли от патологии, без клинических и морфологических признаков БЛД.

Материал для исследования получен в Централизованном патологоанатомическом отделении Центральной городской клинической больницы № 1. Забор материала проводили в сроки от 4-х до 12-ти часов с момента смерти.

Кусочки ткани лёгких фиксировали в 10%-ом растворе холодного нейтрального формалина на протяжении 1-х суток. Фиксированные кусочки после промывания и дегидратации заливали в парафин по стандартной методике. С парафиновых блоков на санном микротоме изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5 ± 1 мкм, которые потом окрашивали гематоксилином и эозином, по ван-Гизону. Микрофотографии выполнены на микроскопе Olympus BX40 при помощи фотокамеры Olympus C-2000 ZOOM.

При проведении анализа медицинской документации были подробно изучены особенности анамнеза жизни исследуемой группы новорожденных. Учитывался отягощенный анамнез матери (гинекологический, акушерский и соматический). Были выделены основные факторы риска с стороны матери, а именно: угроза прерывания беременности составила 88,0%, персистирующая TORCH-инфекция была выявлена в 74,0% случаев, преждевременный разрыв плодных оболочек – в 70,0% случаев, анемия беременных – в 63,0% случаев, фетоплацентарная недостаточность – в 52,0% случаев, преэклампсия и эклампсия со-

ставили каждая по 47,0%. Кроме того, при анализе соматического состояния женщин было выявлено наличие хронической инфекции мочевыводящих путей – 42,0% случаев и сахарный диабет – 8,0%.

Распределение по весовой категории в первой группе представлено следующим образом: 1500,0-2000,0 грамм – 1 новорожденный, 1000,0-1499,0 грамм – 3 детей, менее 1000,0 грамм – 1 ребенок. Распределение по весовой категории во второй группе представлено следующим образом: 1500,0-2000,0 грамм – 4 новорожденных, 1000,0-1499,0 грамм – 2 детей, менее 1000,0 грамм – 2 недоношенных.

При оценке состояние на момент рождения расценивалось, как тяжелое, у 100% новорожденных, что было обусловлено тяжелыми респираторными расстройствами, гемодинамическими нарушениями, синдромом угнетения. При рождении респираторные расстройства по шкале Downes оценены в 1-й группе новорожденных на $5,13 \pm 0,83$ баллов, во 2-й группе – на $2,25 \pm 0,88$ баллов. Соответственно тяжести дыхательной недостаточности детям проводилась респираторная терапия. В родзале до первого механического вдоха с ранней профилактической целью в 1-й группе проводилась сурфактант-заместительная терапия 4 новорожденным (80,0%). Во 2-й группе с ранней профилактической целью сурфактант получили 4 новорожденных (50,0%).

Режим и параметры вентиляционной терапии устанавливались под контролем пульсоксиметрии и данных кислотно-основного состояния. При исследовании показателей газов крови в 1-й группе преобладали признаки декомпенсированного респираторного ацидоза, гиперкапния, гипоксемия ($\text{pH } 7,27 \pm 0,05$, $\text{PaCO}_2 60,63 \pm 3,37$ мм.рт.ст., $\text{PaO}_2 64,5 \pm 3,92$ мм.рт.ст., $\text{BE } -2,58 \pm 0,52$ ммоль/л).

Всем исследуемым недоношенным проводилась респираторная терапия: новорожденные 1-й группы получали ИВЛ на протяжении $21,2 \pm 4,1$ суток с максимальной концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси $47,9 \pm 20\%$ (другие виды кислородотерапии в данной группе не применялись согласно тяжести состояния). Указанные данные достоверно превышают показатели контрольной группы, где они были следующими – ИВЛ проводилась в течение $8,1 \pm 3,2$ суток ($p \leq 0,05$) с максимальными показателями $\text{FiO}_2 35,1 \pm 2,4\%$ ($p \leq 0,01$). Также пациенты 2-й группы получали респираторную поддержку методом назального CPAP (NCPAP) в течение $2,4 \pm 0,54$ суток масочным способом или свободный поток – $11,3 \pm 2,18$ суток По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки новорожденных 1-й группы отмечались признаки повы-

шенной пневматизации, «тяжистый рисунок», атэлектазированные участки ткани легкого, очаги инфильтрации, в более поздние сроки – наличие участков фиброза и кист различного размера. При проведении эхографического исследования (ЭХО-КГ) среди недоношенных исследуемой группы выявлено персистирующее фетальное кровообращение (ПФК), признаки дилатации правых отделов сердца, снижение сократительной способности миокарда обоих желудочков.

Кроме того, нами учитывались данные неврологического статуса детей, результаты дополнительных инструментальных методов исследования, таких как нейросонография (НСГ). Среди всех исследуемых по данным НСГ регистрировались признаки ишемического и геморрагического поражения центральной нервной системы (ЦНС). Так, в 1-й исследуемой группе преобладали признаки гипоксически-геморрагического поражения ЦНС, такие как, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), которые были выявлены у 4 новорожденных, и субэпендимальные кровоизлияния (СЭЖ) с обеих сторон, которые были выявлены у 1 новорожденного. Во 2-й группе получены следующие данные – признаки ишемии выявлены у 5 новорожденных, СЭЖ – у 2 новорожденных, ВЖК – у 1 ребенка. По срокам возникновения и диагностирования геморрагического поражения ЦНС в 1-й группе ВЖК и СЭЖ было на $3,1 \pm 0,74$ сутки, во 2-й группе – на $8,4 \pm 1,18$ сутки.

Структура заболеваемости исследуемых новорожденных: внутриутробная инфекция составила 10 случаев (77,0%), перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза – 9 (69,2%) и гипоксически-ишемического генеза – 5 (38,4%) случаев; РДС – 8 детей (62,0%), конъюгационная желтуха – 8 детей (62,0%), анемия недоношенных – 7 чел. (54,0%), ПФК – 2 чел. (15,4%), некротический энтероколит – 2 чел. (15,4%) и врожденный порок сердца – 1 ребёнок (8,0%).

Результаты и их обсуждение.

Клиническая характеристика тяжелой формы БЛД, по нашему мнению, скорее поражает более «зрелых» недоношенных детей, которые длительное время находились под искусственной вентиляцией с высокими давлениями и высокой концентрацией кислорода. Как исключительными факторами риска для этой формы хронического заболевания легких у недоношенных долгое время рассматривались продолжительное высокое давление искусственного дыхания и высокие концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Классическая БЛД с введением сурфактантной терапии в неонатологию стала встречаться редко. Гистологически в легких

пораженных пациентов на ранней фазе заболевания определяются выраженные некрозы слизистой в области бронхиол и интерстициальный отек. В поздней фазе имеет место неомогенная картина, состоящая из эмфизематозных участков в промежутке с участками с преобладанием интерстициального фиброза. Эта форма заболевания легких у недоношенных оказывает значительное влияние на легочную заболеваемость в дальнейшем.

С введением в нашу практику экзогенного сурфактанта в качестве терапии РДС-синдрома связывалась надежда на существенное снижение частоты БЛД. Однако это привело к более высокой выживаемости детей высокого риска в отношении БЛД. Тогда как частота БЛД от применения сурфактантной терапии более или менее оставалась неизменной, то течение заболевания, как правило, стало более умеренным, «мягким», чем при классической форме. Чрезвычайно недоношенные дети с «новой» БЛД, часто после изначальной фазы со слабыми потребностями в искусственной вентиляции и кислорода, после 10-го дня жизни начинают проявлять прогрессирующее ухудшение легочной функции. Гистологически в легких этих пациентов после раннего интерстициального отека, коррелирующего с клиническим ухудшением, выявляется картина нарушенной дифференцировки паренхимы с явно сниженным количеством увеличенных в размере альвеол. Выявляется септальный и перибронхиальный фиброз, который менее выражен, чем при классической форме.

Наряду с незрелостью легких очень маленьких недоношенных, мы выделили еще целый ряд факторов риска, которые достоверно способствует возникновению БЛД. В первую очередь нужно отметить низкий гестационный возраст и вес при рождении, сопровождающиеся, как правило, тяжелым синдромом дыхательной недостаточности, «жесткой» вентиляцией легких. Продолжительность и величина экспозиции к кислороду на фоне персистирующего открытого артериального протока только усугубляли тяжесть заболевания. Важную роль в тяжести БЛД играют нозокомиальные и персистирующие инфекции в перинатальном периоде, наличие хориоамнионита у матери, сепсис новорожденных.

Учитывали также данные анамнеза – преждевременные роды, масса при рождении менее 1500 г, синдром дыхательных расстройств с первых часов жизни, ИВЛ с жесткими параметрами более 6-и суток, кислородозависимость не менее 28 дней жизни. *Клинические симптомы* – кашель и стойкие физикальные изменения, нарастание obstructивных нарушений при наложении вирусной

инфекции, признаки скрытой дыхательной недостаточности, выявляемой при нагрузке – сосании, движении, плаче при наличии сопутствующих состояний, делает диагноз БЛД весьма вероятным. *Рентгенологические изменения* (признаки фиброза в виде деформации и локального усиления легочного рисунка или легкой завуалированности легочных полей в средне-медиальных отделах, чередующиеся с участками вздутия легочной ткани, преимущественно в нижне-латеральных отделах) у детей старше 1 месяца свидетельствуют о достоверности диагноза БЛД. В первые 3 недели БЛД тяжело отличить от затянувшейся стадии выздоровления при РДС, пневмонии, легочного кровоизлияния. Позднее приходится *дифференцировать* с синдромом Вильсона-Микити, интерстициальной эмфиземой, лобарной эмфиземой, врожденными аномалиями сосудов легких, муковисцидозом, бронхиальной астмой.

У недоношенных новорожденных лёгкие часто подвергаются воздействию разных источников повреждения как до, так и после рождения. Такие воздействия – начиная от наследственной предрасположенности, заканчивая нарушенным развитием лёгких – могут вызвать прямое повреждение дыхательных путей и паренхимы и вызвать отклонения от нормального пути развития. В зависимости от момента и силы воздействия повреждение лёгких может быть разным: от ранней задержки развития («новая» БЛД) до структурных повреждений относительно зрелого лёгкого («старая» БЛД). Недоношенные новорожденные, появившиеся на свет с гестационным возрастом от 23 до 30 недель – в течение каналикулярной и мешотчатой стадий развития лёгких – подвергаются наибольшему риску развития БЛД.

В зависимости от момента, интенсивности и продолжительности воздействия могут иметь место разные картины поражения лёгких. То, что сейчас рассматривается как «старая» БЛД (описанная W. H. Northway) – это патология, первоначально описанная у недоношенных новорожденных с РДС, которым применялась агрессивная механическая ИВЛ с высокой концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе. Диффузное поражение дыхательных путей, гипертрофия гладких мышц, гнойное воспаление и паренхиматозный фиброз отражали выраженную деструкцию относительно незрелых лёгочных структур. Введение мер предотвращения и лечения РДС (антенатальные кортикостероиды и сурфактантная заместительная терапия), более консервативного подхода к респираторной поддержке привело к значительному снижению частоты встречаемости «старой» формы БЛД. Однако общая распространённость БЛД

не изменилась, поскольку с увеличением выживаемости новорожденных более раннего гестационного возраста появилась новая схема поражения лёгких. Эта «новая» форма БЛД трактуется как нарушение развития. У недоношенных детей, рождённых за несколько недель до начала альвеоляризации, часто выявляется только лёгкая степень РДС при рождении. Но в эту раннюю стадию развития даже минимальное воздействие повреждающих факторов может повлиять на нормальный процесс роста микроциркуляторного русла лёгких и альвеоляризацию. Воздухоносные пути в некоторой степени сохранены, воспаление обычно выражено меньше, чем при «старой» форме БЛД.

Микроскопическая картина изменений ткани лёгких при т. н. «старой» БЛД представляется неоднородной – даже на фоне полей дис- и ателектаза имеются единичные и группы эмфизематозно вздутых альвеол. В наиболее изменённых участках можно определить несколько типов повреждений (Рис. 1). В межальвеолярных перегородках отмечается умеренный отёк, диффузная смешанно-клеточная инфильтрация с примесью небольшого количества нейтрофилов, повреждение капиллярного русла и деструкция альвеолярного эпителия с его десквамацией. В бронхиолах и мелких бронхах – воспалительная инфильтрация стенки сходного клеточного состава, десквамация мерцательного эпителия, очаговая (в тяжёлых случаях распространённая) деструкция стенки, ведущая в дальнейшем к фиброзу с деформацией (Рис. 1 б). Повреждение сосудистого русла представлено дилатационными изменениями, иногда с формированием микроаневризм (Рис. 1 а) в сосудах среднего калибра и фиброзом стенки мелких легочных артерий, что ведёт к формированию вторичной легочной гипертензии, ещё в большей степени усугубляющей нагрузку на правый желудочек.

Морфология т. н. «новой» БЛД носит более диффузный и однородный характер. Ткань лёгких на большем протяжении представлена сниженным количеством менее разветвлённых расширенных альвеол. В самих перегородках отмечается умеренное и даже слабо выраженное воспаление и фиброз, и незначительное повреждение эпителия.

Последнее утверждение можно также применить к бронхиолам и мелким бронхам, уменьшенным в диаметре. Сосудистое русло межальвеолярных перегородок на большом протяжении редуцировано с очагами, напоминающими формирующийся микроангиоматоз. Подобные изменения можно трактовать как компенсаторные в ответ на редуциацию поверхности газообмена.

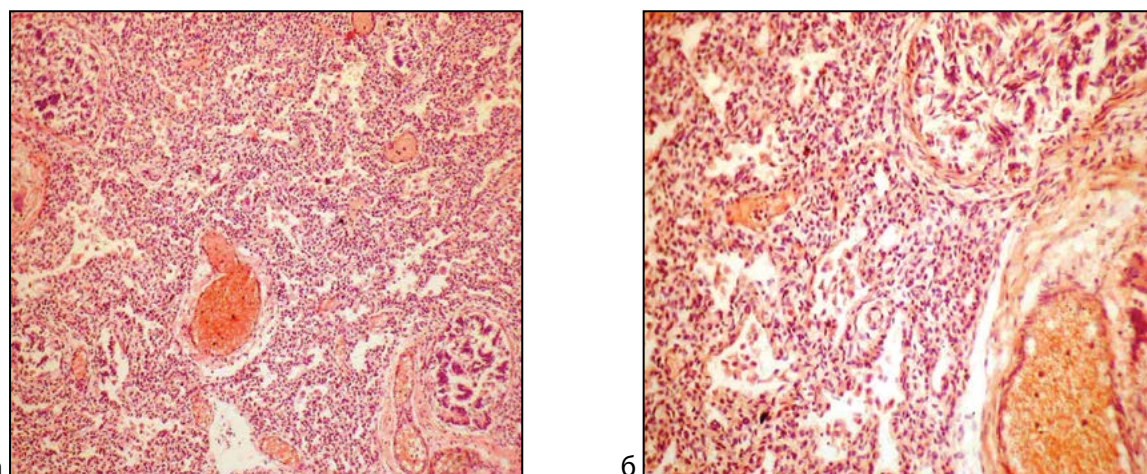


Рис. 1. «Старая» БЛД. Окраска: а) – гематоксилином и эозином, б) – по ван-Гизону. Увеличение: а) x 100, б) x 200.

Повсеместное появление очагов микроангиоматоза, равно как и редукция микрососудистого русла межальвеолярных перегородок, усиливает хроническую гипертензию в малом кругу кровообращения и ведёт к развитию гипертрофии правого желудочка сердца. При таких обстоятельствах

может наблюдаться как задержка нормального обратного развития физиологически гипертрофированного мышечного слоя мелких легочных артерий мышечного типа, так и, вследствие значительного подъёма давления в легочной артерии, могут развиваться и дилатационные изменения (Рис. 2).

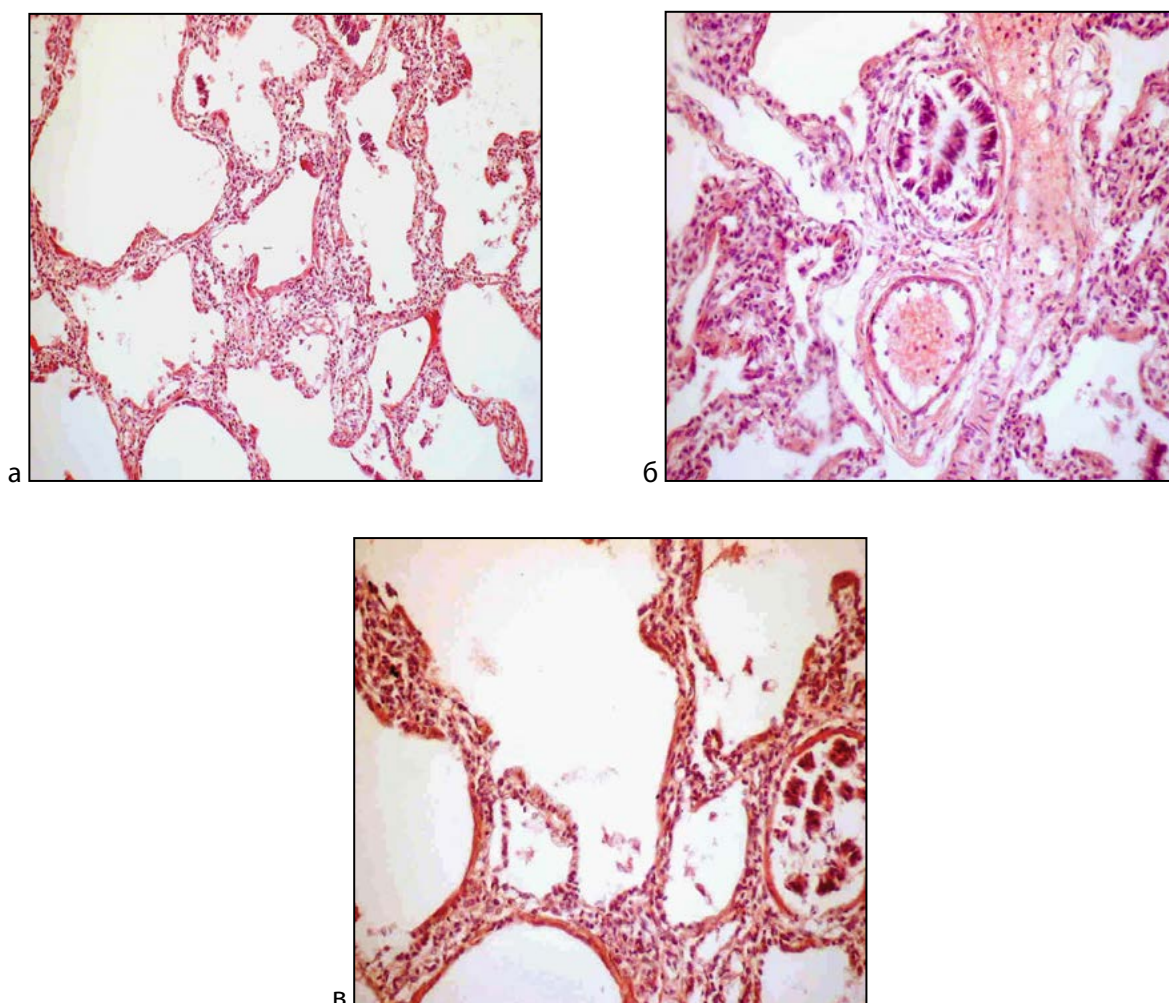


Рис. 2. «Новая» БЛД. Окраска: а) и б) – гематоксилином и эозином, в) – по ван-Гизону. Увеличение: а) x 100, б) и в) x 200.

Выводы

Таким образом, «старая» и «новая» БЛД представляют собой два различных морфологических исхода различных комбинаций факторов, которые могут вызвать повреждение лёгких различной степени зрелости. При «старой» БЛД выраженное воспаление и разрыв нормальных структур лёгких ведёт к неомогенному пораже-

нию воздухоносных путей и паренхимы. Напротив, главными отличительными особенностями «новой» БЛД являются диффузная задержка развития альвеол, что сочетается с клинически значимым уменьшением поверхности газообмена и поражением воздухоносных путей, воспалением и фиброзом, обычно менее выраженным, чем при «старой» БЛД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова А. В. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. / А. В. Богданова, Е. В. Бойцова и др. // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 28-32.
2. Володин Н. Н. Использование экзогенного сурфактанта у недоношенных детей при бронхолегочной дисплазии / Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев, О. А. Бабак, А. В. Левадная // Вестник РГМУ. – 2010. – № 2. – С. 41-46.
3. Перепелица С. А. Влияние экзогенных сурфактантов на параметры ИВЛ у недоношенных новорожденных с острым респираторным дистресс-синдромом // материалы конгресса: II Всероссийский конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», 24-27 ноября 2009 г. – Москва: «МЕДИ Экспо», 2009. – С. 136-138.
4. Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей / Д. Ю. Овсянников, Н. И. Петрук, Л. Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 91-94.
5. Шишко Г. А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: учебно-методическое пособие для врачей / Г. А. Шишко, Ю. А. Устинович. – Мн.: БелМАПО, 2006. – С. 5-6.
6. Baraldi, E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1946-55.
7. Bhandari A. Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia / A. Bhandari // Pediatrics. – 2009. – vol. 123. – № 6. – p. 1562-1573.
8. Thomas W. Bronchopulmonale Dysplasie Fruehgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie / W. Thomas, C. O. Speer // Monatsschrift Kinderheilkd. – 2005. – Vol.153. – p.211-219.

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ У НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ, ОБУМОВЛЕНІ
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ**

*Ю. А. Батман, К. В. Поляков, Д. А. Бессонов,
В. В. Павлюченко*

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького МОЗ України
(Україна, м. Донецьк)

Резюме. У статті наведено аналітичний огляд літератури та представлені морфологічні дані секційних випадків бронхолегеневої дисплазії серед недоношених новонароджених. Відмічено, що морфологічні зміни в капілярному руслі легенів при даній патології визначені різними результатами комбінацій чинників.

Ключові слова: недоношені, гіпоксія, бронхолегенева дисплазія, морфологія.

**MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF LUNG TISSUE CAUSED
BY BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA
IN NEONATES**

*Y. A. Batman, K. V. Polyakov, D. A. Bessonov,
V. V. Pavlyuchenko*

Donetsk National Medical University
named by M. Gorky
(Ukraine, Donetsk)

Summary. Article is an analytical review of the literature and morphological data breakout of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. Noted that the morphological changes in capillary channel light at a given pathology identified various outcomes combinations of factors.

Key words: preterm, hypoxia, bronchopulmonary dysplasia, morphology.

Рецензент: Завідувач кафедри педіатрії № 2
Тернопільського державного медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського д. мед. н., професор Павлишин Г. А.