

УДК 616-053.31, 616.24

Панченко А.С.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ*ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 55 патологоанатомических протоколов умерших недоношенных детей в Забайкальском крае в период с 2007 по 2010 годы. В исследовании получены данные о морфологической картине легочной ткани при различных формах бронхолегочной дисплазии у детей. Гистологическая картина легких у недоношенных отличается наличием более выраженного распространенного фиброза при классической форме и недоразвитием альвеол с септальным и перибронхиальным фиброзом у детей с новой формой. Морфометрическое исследование легочной ткани у недоношенных детей с классической формой свидетельствует о статистически значимом уменьшении длины, ширины альвеол и увеличении альвеолярных промежутков. Структура альвеол у недоношенных детей с новой формой отличается статистически значимой большей длиной и шириной, меньшей толщиной альвеолярной стенки.

Ключевые слова: новорожденный, бронхолегочная дисплазия, морфологические изменения легких.

*Panchenko A.S.***PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LUNG TISSUE OF THE CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**

Summary. There was retrospectively analysed 55 postmortem reports of deaths of premature babies in Zabaykalsky region of the period from 2007 to 2010. The study provided the morphological picture of the lung tissue in various forms of bronchopulmonary dysplasia of the infants. Histology of lungs of the prematures characterized by the presence of more widespread fibrosis in the classical form and the underdevelopment of the alveoli with septal and peribronchial fibrosis among children with a new form.

Morphometric study of the lung tissue among premature infants with the classic form shows a statistically significant reduction of length, width and increasing alveolar alveolar spaces. The alveoli structure of the premature infants with the new form differs significantly by longer length and a width but the thickness of the alveolar wall.

Keywords: newborn, bronchopulmonary dysplasia, morphological changes of lungs.

Введение. Развитие неонатальной пульмонологии и внедрение современных методов выхаживания недоношенных детей на современном этапе является одной из причин увеличения количества детей с бронхолегочной дисплазией [1, 2, 3, 5]. По данным статистических отчетов отделения раннего возраста Краевой детской клинической больницы из 2188 детей, госпитализированных в период с 2006 г по 2013 г, количество детей с БЛД составило 21%. Наблюдается ежегодный рост пациентов с данной патологией, за последние 8 лет их количество увеличилось в 5 раз (с 7% 2006 г до 36% в 2013 г). Внедрение современных методов профилактики и терапии БЛД (введение экзогенного сурфактанта, щадящая респираторная поддержка) способствовало преобладанию количества детей с новой (постсурфактантной) формой бронхолегочной дисплазии в сравнении с классической формой [7, 9, 10, 11, 15, 16]. Современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД (4,1% у детей первых трех месяцев жизни, 1,2-2,6% в грудном возрасте) [5, 9, 10]. Патоморфология легочной ткани у детей с разной клинической формой болезни имеет отличия [6, 7, 8, 13, 14, 16].

Цель исследования: оценить патоморфологию и морфометрическую характеристику легочной ткани у недоношенных детей при различных формах бронхолегочной дисплазии.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 55 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших недоношенных детей в Забайкальском крае в период с 2007 по 2010 годы. Все недоношенные дети с гестационным возрастом 25-36 недель (в среднем $30,1 \pm 2,4$ нед), с массой тела при рождении от 930 до 2400 г (в среднем $1515 \pm 407,5$). Новорожденные разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – недоношенные

дети, которые имели клинический и патологоанатомический диагноз бронхолегочной дисплазии (n=23). В данной группе гестационный возраст детей составил в среднем $29,5 \pm 2,6$ недель с колебаниями от 25 до 34 недели, масса тела при рождении $1386,08 \pm 364,1$ г. Основная группа детей разделена на две подгруппы в зависимости от формы заболевания. В первую подгруппу вошли дети с классической формой БЛД – 14 человек (60,2%), вторую подгруппу составили дети с новой формой БЛД – 9 человек (39,1%). Критерием включения в 1 группу явились клиничко-рентгенологические данные бронхолегочной дисплазии и характерная патоморфологическая картина гистологического исследования легких.

2 группа (сравнения) – недоношенные дети без бронхолегочной дисплазии (n=32). Гестационный возраст детей в группе составил в среднем $30,5 \pm 2,1$ недель, масса тела – $1608 \pm 417,2$ г. Как в 1, так и во 2 группах детей преобладали мальчики: 14 (61%) и 22 (69%) соответственно.

В связи с прогрессированием полиорганной недостаточности недоношенные дети сравниваемых групп погибли на 1-м году жизни. Возраст смерти детей составил от 1,2 до 4 месяцев, средние сроки гибели детей основной группы $1,9 \pm 0,9$ месяцев, в группе сравнения $2,1 \pm 0,8$ месяцев. Чаще всего причиной смерти недоношенных детей стали тяжелые поражения ЦНС, наличие генерализованных инфекций. Дети основной группы в 9 (39%) случаях погибли от причины, непосредственно связанной с БЛД, в сочетании с тяжелым поражением ЦНС, либо с течением генерализованного инфекционного процесса.

Умершим недоношенным детям проведено патологоанатомическое исследование органов и систем. Дана характеристика морфологической картины легких недоношенных детей сравниваемых групп. Для гистологического исследования проводился забор ткани легкого (подвергалась стандартной проводке и заливке в парафин, в виде тонких срезов окрашивались гемоксилином-эозином). Оценка проводилась при световой микроскопии, окуляр 20, объектив x 10x40x100 (увеличение в 200, 800 и 2000 раз), изучалось от 10 до 20 полей зрения каждого среза, проводилась морфометрия альвеол (измерение длины и ширины) и межальвеолярных промежутков.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica-6.0», Microsoft Excel 2010 в соответствии с принципами доказательной медицины (Гланц С., 1999, Реброва О.Ю., 2012). Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили путем построения гистограмм в программе «Statistica 6.0», а также с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представляли в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение количественного признака, SD – стандартное отклонение среднего. Различия между группами выявлялись при помощи критерия χ^2 . При ненормальном распределении количественных признаков данные представляли в виде Me (25-75 перцентили), где Me – медиана. Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна-Уитни (сравнение двух независимых переменных). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Морфологическая картина легочной ткани в исследуемых группах имела существенные отличия. Так, в группе детей с БЛД чаще всего отмечался стеноз и облитерация просвета бронхиол (47,8%), распространенные рассеянные ателектазы легких (69,5%). В легочной ткани рыхлые и плотные гиалиновые мембраны (34,7%), плоскоклеточная метаплазия респираторного эпителия трахеи, бронхов (8%), утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека (43,4%), прикорневой фиброз легких, периваскулярный и перибронхиальный пневмофиброз (65,2%), очаги эмфиземы в прикорневых зонах в 30,4% случаях. При этом в группе сравнения при гистологическом исследовании легких чаще отмечались утолщенные межальвеолярные перегородки за счет отека в 15 случаях (46,8%), обширные и рассеянные ателектазы легких в 14 случаях (43,7%), незрелость легочной ткани у 4 детей, у 3 детей (9,3%) очаги эмфиземы в прикорневых зонах.

Дети с БЛД разделены на группы, в зависимости от формы и степени тяжести заболевания. В исследовании отмечено, что среди умерших недоношенных детей доминирует клас-

сическая форма БЛД 14 детей (61 %). Из них тяжелой степени у 12 (52 %) детей. Дети с «новой» формой в 9 (39 %) случаях чаще имели среднюю степень 7 (30 %) (таблица 1).

Таблица 1

Форма и степень тяжести различных форм БЛД (абс.%)

	Легкая степень БЛД, n=1	Средняя степень БЛД, n=9	Тяжелая степень БЛД, n=13	Всего, n=23
«Новая» БЛД	1 (4,5)	7 (30)	1 (4,5)	9 (39)
Классическая БЛД	-	2 (9)	12 (52)	14 (61)

Из описания препаратов в патологоанатомическом бюро следовало, что гистологическая картина срезов легких у детей с классической формой характеризовалась: чередованием ателектазов и фиброза с перераздутыми участками, выраженной гладкомышечной гиперплазией дыхательных путей, перибронхиальным фиброзом, гипертрофией гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей и сосудов.

В паренхиме легких при классической форме БЛД преобладали пластинчатые ателектазы с участками эмфизематозно-расширенных альвеол. На фоне альвеол, выстланных неизмененным эпителием, видны альвеолы с тяжелыми повреждениями альвеолоцитов. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет выраженного фиброза, местами отмечалась полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация, полнокровие сосудов. В слизистой оболочке мелких бронхов отмечалась гиперплазия мышечной пластинки.

Увеличение выживания глубоко недоношенных детей привело к развитию «постсурфактантной» БЛД, в основе которой лежит не столько фиброз и постнатальное воспаление, сколько задержка развития альвеол. Морфологическая картина легких новой БЛД характеризовалась нарушенной дифференцировкой паренхимы со сниженным количеством увеличенных в размере «упрощенных» альвеол, небольшим утолщением гладкой мускулатуры дыхательных путей. Фиброз септальный и перибронхиальный, менее выражен, чем при классической форме.

В паренхиме легких с новой формой БЛД преобладали эмфизематозно-измененные альвеолы. Их эпителий в большинстве случаев сохранял свое нормальное строение. Однако стенки некоторых альвеол были разорваны. Количество альвеол уменьшено за счет увеличения их размеров. Межальвеолярные перегородки истончены, на отдельных участках в перибронхиальных зонах отмечался слабовыраженный фиброз.

Таким образом, на гистологических препаратах классическая форма отличается от новой более разнообразными проявлениями поражения бронхолегочной ткани, преобладанием участков ателектазов с чередующимися эмфизематозными расширениями, выраженной фибропролиферацией, поражениями респираторного эпителия. В то время как при новой форме наблюдалось увеличение размеров альвеол, уменьшение их количества, редкое повреждение респираторного эпителия, слабовыраженный фиброз межальвеолярных перегородок.

У всех детей в основной группе (классическая и новая форма бронхолегочной дисплазии) и группе сравнения проведена морфометрия, т.е. измерение размеров альвеол (длина и ширина) и межальвеолярных промежутков, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количественная характеристика морфологической картины легочной ткани (M±SD)

Параметры (мкм)	Группа сравнения, n=32	Классическая форма БЛД, n=14	«Новая» форма БЛД, n=9
Длина альвеолы	116,0±39,7 p* ₁₋₂ =0,004	77,4±33,3 p ₂₋₃ =0,005	135,3±52,8 p ₁₋₃ =0,008
Ширина альвеолы	75,9±24,7 p ₁₋₂ =0,006	50,4±23,3 p ₂₋₃ =0,005	77,2±29,7 p ₁₋₃ =0,009
Толщина межальвеолярной стенки	30,1±13,4 p ₁₋₂ =0,03	38,9±13,8 p ₂₋₃ =0,009	26,2±13,5 p ₁₋₃ =0,03

Примечание: *p – статистически значимая разница между группами (< 0,05).

Длина и ширина альвеол при классической форме в 2 раза меньше по сравнению с новой формой и в 1,5 раза, чем в группе сравнения, толщина межальвеолярных промежутков в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения и в 2 раза по сравнению с новой формой БЛД. При постсурфактантной форме альвеолы длиннее в 1,2 раза, чем в группе сравнения, межальвеолярные промежутки в 1,2 раза меньше.

В результате при классической форме альвеолы уменьшены в диаметре, а межальвеолярные промежутки утолщены за счет гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры, при новой форме альвеолы перерастянутые, межальвеолярные промежутки истончены.

Таким образом, в исследовании получены данные о морфологической картине легочной ткани при различных формах и степени тяжести бронхолегочной дисплазии у детей. Гистологическая картина при разных формах БЛД у недоношенных отличается наличием более выраженного распространенного фиброза при классической форме и недоразвитием альвеол с септальным и перибронхиальным фиброзом у детей с новой формой. Морфометрическое исследование легочной ткани у недоношенных детей с классической формой свидетельствует о статистически значимом уменьшении длины, ширины альвеол и увеличении альвеолярных промежутков. Структура альвеол у недоношенных детей с новой формой отличается статистически значимой большей длиной и шириной, меньшей толщиной альвеолярной стенки, имеет неправильную форму в отличие от группы детей с классической формой. Клинические проявления тяжелой степени БЛД коррелирует с выраженными морфологическими изменениями в легочной ткани, которые характеризуются необратимыми изменениями, с наличием хронического воспаления и фиброза бронхов, альвеол и сосудов. Сопоставление данных параметров с клинической картиной заболевания и различными технологиями лечения может позволить в перспективных исследованиях оценить прогностическую значимость выявленных изменений.

Литература:

1. Антонов А.Г. Особенности выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела / А.Г. Антонов, А.А. Ленюшкина, Е.Н. Байбарина; Под ред. Н.Н. Володина // Неонатология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 709-730.
2. Бойцова Е.В. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых/ А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 5-11.
3. Воляник Е.В. Современные подходы к диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Е.В. Воляник, А.И. Сафина, С.А. Любин // Практическая медицина. – 2010. – № 6 (45). – С. 80- 83.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
5. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. д-ра мед. наук / Давыдова Ирина Владимировна. – М., 2010. – 48 с.
6. Дука Е.Д. Патоморфологические и клинические особенности бронхолегочной дисплазии у детей в современных условиях/ Е.Д. Дука, В.И. Чергинцев, С.И. Ильченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 47-50.
7. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Козарезов Сергей Николаевич. - Минск, 2010. - 20 с.
8. Морфологические особенности легочной ткани у недоношенных детей, обусловленные бронхолегочной дисплазией / Ю.А. Батман, К.В. Поляков, Д.А. Бессонов, В.В. Павлюченко // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – №1(3), Т. 2. – С. 59-65.
9. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: дисс. ... д-ра. мед. наук / Овсянников Дмитрий Юрьевич. – М., 2010. – 49с.
10. Павлинова Е.Б. Обоснование системной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Павлинова Елена Борисовна. – М., 2012. – 48 с.

11. Панченко А.С. Бронхолегочная дисплазия: клиника, диагностика, исходы / А.С Панченко, И.Н. Гаймоленко, О.А. Тихоненко, А.В. Игнатьева// Заб. мед. вест. – 2013. – №1. – С.175-183. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
13. Самохин П.А. Морфологические аспекты бронхолегочной дисплазии / П.А. Самохин, Ю.В. Чечеткина // Актуальные вопросы патологической анатомии: материалы V межрегион. науч.-практ. конф. патологоанатомов Урала и Западной Сибири. – Челябинск, 2001. – С. 51-53.
14. Цветкова Ю.В. Патоморфологическая диагностика бронхолегочной дисплазии новорожденных / Ю.В. Цветкова // Морфологические ведомости. – 2007. – Т. 1, № 3. – С. 153-155.
15. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary / J.J. Coalson // Semin. Perinatol. – 2006. – Vol. 30, N4. – P. 179-184.
16. Jobe A.H. Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe // Clin. Perinatol. – 2009. – Vol. 36, N1. – P. 177-188.