

УДК 616.233/.24-007.7-036-053.2:613.11

© Е.Д. Дука, В.И. Чергинец, С.И. Ильченко, 2010.

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Е.Д. Дука, В.И. Чергинец, С.И. Ильченко

*Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра пропедевтики детских болезней*

### PATHOMORPHOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AT CHILDREN IN MODERN CONDITION

Y.D. Duka, V.I. Cherginets, S.I. Ilchenko

#### SUMMARY

Clinical and morphological characteristics of "new" forms BPD of children remain as insufficiently known. Analysis of prevalence and clinical feature of BPD at town children was made. The experimental research on studying pathomorphological actions of normobaric hyperoxia on a condition of lungs at newborn rats was carried out. The received results confirm that hyperoxia promote damage of a pulmonary tissue in the form of a delay alveogenesis and development of neutrophilic alveolitis. That corresponds to histologic features of "new BPD". The obtained data can be useful in practical medicine for improvement of the medical-diagnostic help to children who were on long therapy with oxygen.

### ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

К.Д. Дука, В.І. Чергінець, С.І. Ільченко

#### РЕЗЮМЕ

Клініко-морфологічні характеристики «нової» форми БЛД у дітей залишаються маловивченими. Проведено аналіз розповсюженості та клінічних особливостей БЛД серед дітей міста. Проведено експериментальне дослідження по вивченню патоморфологічної дії нормобаричної гіпероксії на стан легень новонароджених щурів. Отримані результати підтверджують, що гіпероксія сприяє ураженню легеневої тканини в вигляді затримки альвеологенезу та розвитку нейтрофільного альвеоліту, що відповідає гістологічним особливостям «нової БЛД». Отримані дані можуть бути корисними в практичній медицині для удосконалення лікувально-діагностичної допомоги дітям, що знаходились на довгій кисневій терапії.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, новорожденные, нормобарическая гипероксия.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД), как патология, возникающая у новорожденных детей после проведения им реанимационной помощи, в частности кислородотерапии или ИВЛ, активно изучается патоморфологами и клиницистами [1-5].

В последние годы, на фоне активной терапии сурфактантом недоношенных детей, тенденции в детской реаниматологии к более «щадящим» режимам ИВЛ, выживания детей с критически низкой массой, описана так называемая «новая БЛД», которая и клинически, и патоморфологически отличается от классической формы. По данным некоторых авторов [7,8], частота БЛД от применения сурфактантной терапии и антенатального введения стероидов не уменьшилась, однако течение заболевания стало более уме-

ренным, но постоянно прогрессирующим. Дети, заболевшие «новой БЛД», являются недоношенными, которые часто, после изначальной фазы со слабыми потребностями в искусственной вентиляции и кислороде, после 10-го дня жизни начинают проявлять прогрессирующее ухудшение легочной функции с возрастанием потребности в кислороде и соответствующую клиническую симптоматику дыхательной недостаточности [9-11].

Отсутствие выраженной специфической симптоматики, субклиническое течение «новой БЛД» на фоне недостаточных на сегодняшний день научных знаний по этому заболеванию и опыта практикующих врачей, вероятно, может привести к поздней диагностике необратимых изменений в легких у де-

тей, их инвалидизации. Поэтому, целью данного исследования явилось изучение распространенности и клинических особенностей «новой БЛД» у детей города, а также проверка гипотезы возможности возникновения типичных для этой формы патоморфологических изменений в легких животных в условиях эксперимента.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ анамнестических данных, оценена тяжесть общего состояния и клиничко-рентгенологических данных со стороны органов дыхания 26 детей в возрасте от 1 до 3 лет, находящихся на диспансерном учете в городском детском пульмонологическом центре с диагнозом БЛД.

Проведено исследование 16 новорожденных крысят линии Вистар с гестационным возрастом 21-23 суток, находившихся в условиях нормобарической гипероксии в течение 7 дней, используя метод Bruse M.C. [5]. Концентрация кислорода в камере поддерживалась в пределах  $52 \pm 7\%$  (контроль с помощью газоанализатора ПКГ-4-К, Россия). Животных выводили на 8 сутки эксперимента, что примерно соответствует окончанию их периода новорожденности. Группу сравнения составили 5 крысят, которые с рождения дышали воздухом. При проведении эвтаназии и торакотомии придерживались общих правил биоэтики и протоколов экспериментальных исследований. Срезы легких делали с помощью микротомы толщиной 5 мкм, окрашивание проводили гематоксилином и эозином. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы "Statistica v. 6" с определением общих параметрических и непараметрических показателей.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ статистических данных показал рост доли БЛД в диспансерной группе пульмонологических больных г. Днепропетровска за последние 10 лет в 2,4 раза. Это связано, вероятно, как с улучшением уровня знаний о БЛД практикующих врачей, улучшением диагностики заболевания, так и с повышением выживаемости недоношенных [1-3].

По степени тяжести (использованы клиничко-рентгенологические критерии, предложенные А.В. Богдановой и соавт., 2002) больные с БЛД были распределены следующим образом: тяжелая степень – 18,3%, среднетяжелая – 31,5%, легкая – 51,7%.

Анализ данных рентгенограмм, проведенных в период ремиссии, показал наличие деформации легочного рисунка практически у 80% детей, эмфизематоза – у 65,5%, признаки пневмофиброза – у 25,7%. У 5 детей (19,2%) из группы обследования, не имеющих признаков гиперинфляции и пневмофиброза, отмечались следующие особенности: все они в период новорожденности получали кислородотерапию без ИВЛ в течение  $28 \pm 5,7$  дня, вес при рождении был менее 1200 г, все дети получали сурфактант в первые дни жизни, частота обострений БЛД на фоне ОРЗ была от 3 до 5 раз в год.

Клинически при обострении превалировала дыхательная недостаточность с вентилиционными нарушениями по смешанному типу. Изолированный бронхообструктивный синдром практически не встречался.

На рентгенограммах чаще отмечались признаки интерстициального отека, картина «влажных» легких (рис.1).

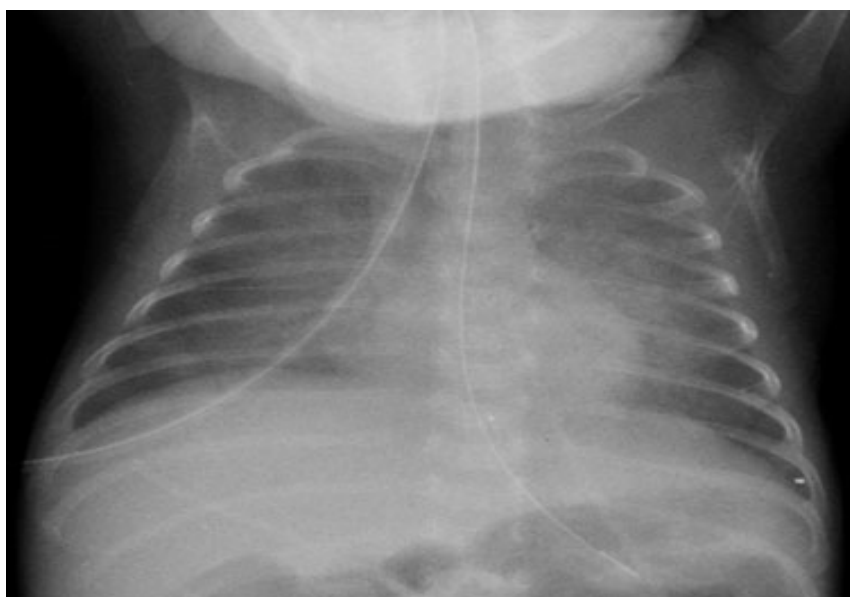


Рис.1. Рентгенограмма ребенка с «новой БЛД».

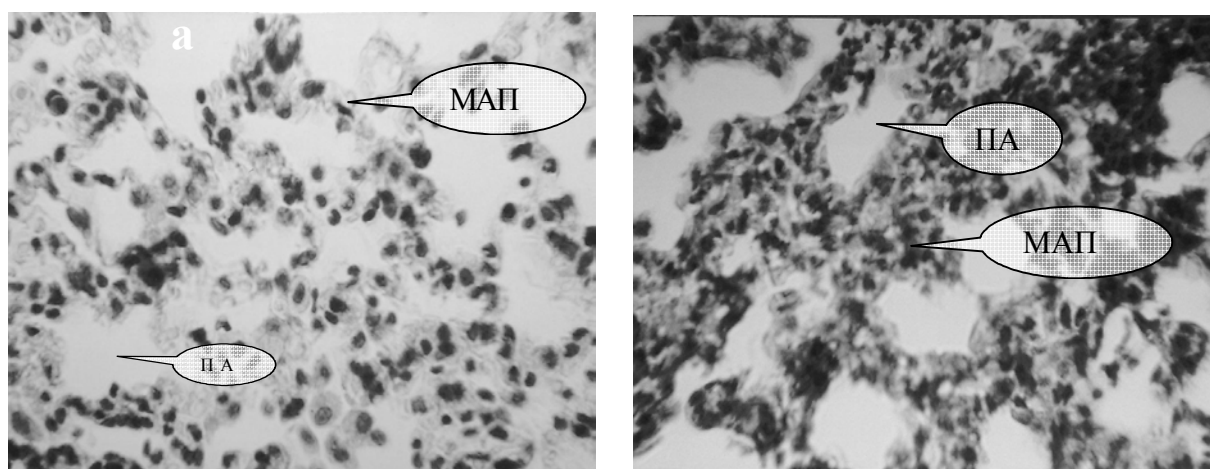
При проведении симптоматической терапии отмечалось отсутствие бронхолитического эффекта

от применения вентолина у всех детей, умеренный эффект от беродуала у 4 из 5 пациентов, сомнитель-

ный эффект от ингаляционных кортикостероидов. Таким образом, данные дети имели особенности течения БЛД, относящиеся к ее «новой» форме. Несмотря на нетяжелое течение (по рентгенологическим критериям), отмечалась рефрактерность к традиционной симптоматической терапии обострений. На момент исследования изменение состояния функции дыхания у этих больных в последующем было трудно прогнозируемым. Что касается экспериментальной части работы, то морфометрический анализ 80 гистологических срезов легких новорожденных крысят, подвергшихся влиянию нормобарической гипероксии, показал, что средняя толщина альвеолярной перегородки составила  $0,26 \pm 0,012$  мм против  $0,087 \pm 0,013$  мм в контрольной группе, что достоверно отличалось ( $p < 0,001$ ).

Чаше, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), идентифицировались недоразвитые альвеолы (альвеолярные ходы). Эти морфологические изменения свидетельствуют, в первую очередь, о задержке развития альвеол. Кроме того, во всех препаратах наблюдались признаки воспаления в виде инфильтрации альвеолярных перегородок нейтрофилами. Ателектазы и признаки фиброза в исследуемом материале не найдены.

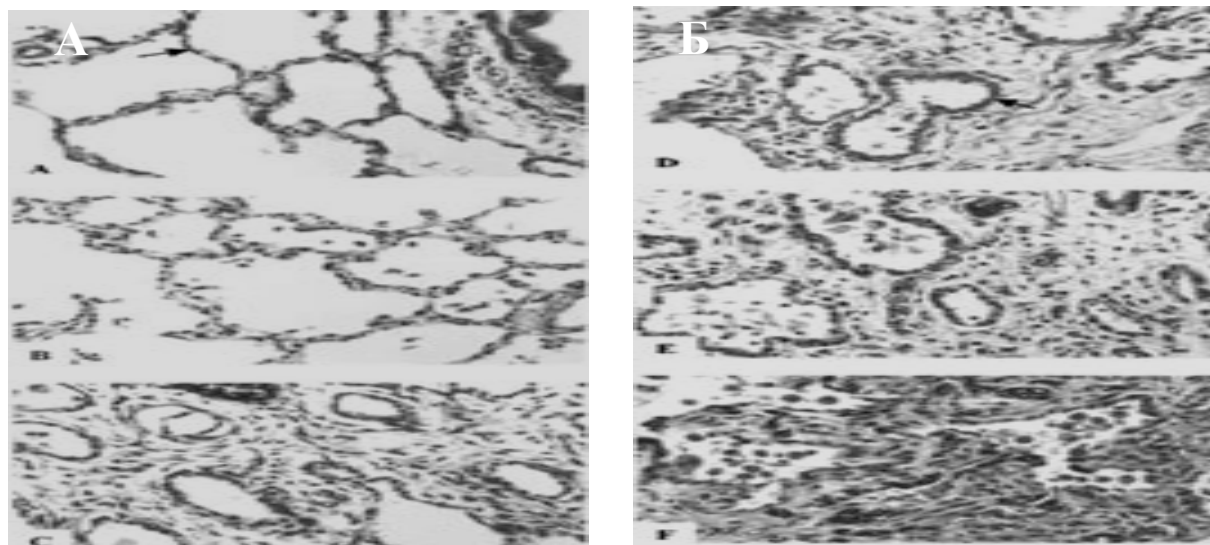
На представленных фотографиях (рис.2) гистологического материала наглядно видна разница между контрольными (а) и исследуемыми (б) животными, как по количеству альвеол, так и толщине межальвеолярных перегородок, наличию нейтрофильной инфильтрации.



**Рис.2. Легкие новорожденных крысят: а – с контрольной группы, б– с группы, подвергшейся влиянию нормобарической гипероксии (ПА-просвет альвеолы, МАП - межальвеолярная перегородка, окраска гематоксилином и эозином, x100 раз ).**

Анализ гистологического материала животных, которые дышали воздухом с рождения, показал нор-

мальную архитектуру легочной ткани. Клеточная инфильтрация отсутствовала (рис.2а).



**Рис. 3. Гистологический материал (Bhatt et al, Am J Resp Crit Care Med, 164:1971-1980, 2001) из легких детей А - без БЛД ( нет лёгочной патологии, тонкие альвеолярные перегородки и минимальное окрашивание коллагена) , Б – детей с БЛД (легкое с БЛД с толстыми альвеолярными перегородками и коллагеновыми волокнами)**

Полученные гистологические изменения совпадают с морфологическими признаками «новой БЛД», описанными Bhatt A.J. [12], которая формируется в условиях действия менее травматической реанимационной помощи, в частности без баротравмы легких (рис.3).

Эта форма характеризуется, по данным некоторых авторов [9-11], задержкой в развитии легких, снижением альвеоляризации, снижением микровакуляризации, инфильтрацией легочного интерстиция клетками воспаления, минимальным фиброзом или его отсутствием.

#### ВЫВОДЫ

Распространенность БЛД среди детей города, получавших реанимационную помощь в неонатальном периоде, растет. Доля детей с «новой БЛД» составляет около 20% из всех диспансерных больных по данной патологии. Особенности современной БЛД является клинически малосимптомное, но прогрессирующее течение. Это может способствовать гиподиагностике и, как результат, несвоевременной профилактике необратимых изменений в легких.

Результаты экспериментального исследования по изучению действия нормобарической гипероксии на состояние легких новорожденных крысят подтверждают возможность развития диспластических изменений на фоне задержки альвеологенеза и нейтрофильного альвеолита, что совпадает с гистологическими изменениями в легких детей с «новой БЛД».

Назначение длительной кортикостероидной терапии, имеющей тормозящее действие на альвеологенез, является дискуссионным вопросом, требующим дальнейшего изучения и осмысления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова А.В. Клиника, принципы терапии и исходы бронхолегочной дисплазии/ А.В. Богданова, Е.В. Бойцова // РМЖ- 2002.- Т10, №5. – С.262-264.
2. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии/ Богданова А.В., Бойцова Е.В.,

Старевская С.В., Попов С.Д., Мурыгина Г.Л. // Пульмонология. – 2002. - №1.- С. 28-32.

3. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей/ Д.Ю.Овсянников, Н.И. Петрук, Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2004. - №1. – С. 91-94.

4. Richard A. Ehrenkranz et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*.- 2005; 116: 1353-1360.

5. Bruse M.C. Clinical implications of inflammation in young children./ M.C.Bruse, H. Tiddens, M. Silverman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001, Vol 162. - P. 11 – 14.

6. Chang Ling-Yi, L. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia/ L. Chang Ling-Yi // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003, Vol 167.-P. 57 – 64.

7. De Dooy J.J. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates/ J.J. De Dooy, L.M. Mahieu, H.P van Bever // *Eur. J. Pediatr.* – 2001, 160.- P.457-463.

8. Euming Chong. Changing use of surfactant over 6 years and its relationship to chronic lung disease/ Euming Chong//*Pediatrics*. - 2008; 122(4): P.917-921.

9. Hui Deng. Lung inflammation in hyperoxia can be prevented by antichemokine treatment in newborn rats/ Deng Hui, S. Nicholas Mason, Richard L. Auten // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000, Vol 162.-P. 2316 – 2323.

10. Jobe, A.H. Bronchopulmonary dysplasia/ A.H Jobe, E. Bancalari, // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001, 163.- P.1723-1729.

11. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease/ Vento M., Moro M., Escrig R., et al.// *Pediatrics*.- 2009;124;P.439-449.

12. Bhatt A.J. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and Tie-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia// *Am J Resp Crit Care Med.*-2001: 164:P.1971-1980.