

УДК: 576.2:616.233-002:616.24:616-053.32

**О.А. Биковська**Вінницький національний медичний  
університет ім. М.І. Пирогова  
(м. Вінниця, Україна)**БРОНХОЛЕГЕНЕВА ДИСПЛАЗІЯ:  
ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
РОЗВИТКУ У ГЛИБОКО НЕДОНОШЕНИХ  
ДІТЕЙ**

**Ключові слова:** недоношений новонароджений, бронхолегенева дисплазія, проліферативно-клітинний ядерний (нуклеарний) антиген, мезенхімальний фактор віментин.

**Резюме.** Проведено патоморфологічне дослідження легеневої тканини у 19 глибоко недоношених дітей, які народилися з масою тіла менше 1500 г, гестаційним віком менше 32 тижнів та мали чинники ризику розвитку бронхолегеневої дисплазії, з використанням гістологічного та імуногістохімічного методів. Виявлені патоморфологічні зміни респіраторного, бронхоальвеолярного та, найбільше, судинного відділів легеневої тканини, зниження регенеративних можливостей легеневої тканини в пізньому неонатальному періоді та відсутність процесів регенерації легеневої тканини за межами неонатального періоду.

**Вступ**

Серед багатьох захворювань, до яких схильні глибоко недоношені діти, бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається одним з найтяжчих та недостатньо вивчених захворювань [3]. Її формування є важливим кінцевим наслідком перинатальної патології глибоко недоношених дітей та обумовлює не тільки вищу захворюваність, більший ризик повторних госпіталізацій протягом першого року життя, але й вищий ризик смерті в постнатальному періоді [6].

Сучасний варіант перебігу захворювання визначає «нова» форма бронхолегеневої дисплазії, яка патоморфологічно характеризується затримкою формування альвеол, що призводить до спрощеної будови ацинусів. Також для БЛД у сучасних умовах характерною є зупинка процесів ангиогенезу, яка характеризується затримкою формування мікросудин, зміненою капілярною конфігурацією та дисморфним принципом будови судин на фоні мінімальних фіброзних змін [5]. Проте невідомою залишається етапність патоморфологічних змін в легеневій тканині у глибоко недоношених дітей, які є групою ризику з розвитку даного захворювання.

На сучасному етапі пошкодження дихальних шляхів та фіброз не є основними рисами захворювання за даними аутопсії або біопсії легенів [4]. Незначна кількість даних біопсії, взятих у дітей з бронхолегеневою дисплазією, свідчить про зменшення альвеоляризації та мікроваскуляризації легеневої тканини. Але невідомо, яким чином відбувається подальший розвиток легеневої тканини у дітей, що перенесли БЛД легкого та середнього

ступенів тяжкості, та які патоморфологічні особливості превалюють у легеневій тканині дітей, що вижили [8].

В Україні після введення критеріїв реєстрації перинатального періоду відповідно до рекомендацій ВООЗ, починаючи з повних 22-х тижнів вагітності, а новонароджених – з 500 г маси тіла при народженні, щорічно зростає кількість глибоко недоношених дітей, які є основною групою ризику з розвитку бронхолегеневої дисплазії [2]. Дані категорія дітей суттєво впливає на показники неонатальної та малюкової захворюваності й смертності [1]. Разом з тим, патогенетичні механізми пошкодження легеневої тканини при формуванні бронхолегеневої дисплазії у даній категорії дітей все ще лишаються недостатньо вивченими. До теперішнього часу остаточно не розкриті патоморфологічні зміни, які відбуваються в легеневій тканині і призводять до формування бронхолегеневої дисплазії у глибоко недоношених дітей.

**Метою** нашого дослідження було вивчення патоморфологічних особливостей легеневої тканини при формуванні бронхолегеневої дисплазії у глибоко недоношених дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів та масою тіла при народженні менше 1500 грамів.

**Матеріали і методи дослідження**

Проведено аналіз 19 історій хвороби та протоколів патологоанатомічного дослідження глибоко недоношених дітей, які померли внаслідок різних перинатальних причин у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Вінницької обласної ди-

тячої клінічної лікарні та у відділенні інтенсивної терапії та виходжування недоношених та хворих новонароджених міської клінічної лікарні «Центр матері та дитини». Всі померлі діти мали чинники ризику виникнення БЛД, зокрема обтяжений материнський анамнез, тяжкі дихальні розлади після народження, потребу у штучній вентиляції легень.

Забір матеріалу для гістологічних та імуногістохімічних досліджень проводили під час розтину дітей, що померли. Матеріал (шматочки легеневої тканини) фіксували впродовж 24 годин у нейтральному забуференому 10% водному розчині формаліну. Після цього здійснювали зневоднення у етиловому спирті та заливку у парафін. Гістологічне дослідження легеневої тканини: матеріал обробляли у парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізеном. Імуногістохімічне дослідження легеневої тканини померлих дітей: непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA) та мезенхімального маркеру віментину за допомогою моноклональних антитіл до даних антигенів (відповідно до інструкції фірми DakoCytomation, Данія). Мікроскопічні дослідження здійснювали за допомогою світлооптичного мікроскопа Olimpus BH-2 (Японія). Морфологічні та імуногістохімічні дослідження проведені у відділі морфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ (зав. відділом – д.мед.н., професор Задорожна Т. Д.). Статистична обробка результатів проводилась з використанням пакету програм Microsoft Excel, Windows XP. Для оцінки достовірності різниць середніх величин розраховувався критерій Стьюдента.

### **Результати досліджень та їх обговорення**

Померлих дітей ми розділили на 3 групи в залежності від тривалості життя:

1 група – 5 глибоко недоношених дітей, що померли у ранньому неонатальному періоді (до 7 доби життя).

2 група – 10 глибоко недоношених дітей, що померли у пізньому неонатальному періоді (з 7 по 28 добу життя включно).

3 група – 4 дитини, що померли у віці від 30 днів до 4,5 місяців.

За гестаційним віком, масою тіла групи дітей, включені у дослідження, достовірно

не відрізнялися. Аналіз показав, що гестаційний вік померлих дітей коливався від 23 до 31 тижнів. Гестаційний вік дітей 1 групи в середньому становив  $27,4 \pm 0,43$  тижнів, у дітей 2 групи –  $25,7 \pm 0,51$  тижнів, гестаційний вік дітей 3 групи становив в середньому  $26,75 \pm 0,41$  тижнів ( $p > 0,05$ ). Маса тіла при народженні померлих дітей коливалась від 550 г до 1500 г, в середньому  $1020,0 \pm 70,3$  г. Причому з масою тіла менше 1000 г народилося 10 (52,6 %) дітей. Серед померлих дітей переважали хлопчики – 11 (57,9 %) дітей, дівчаток було 8 (42,1%).

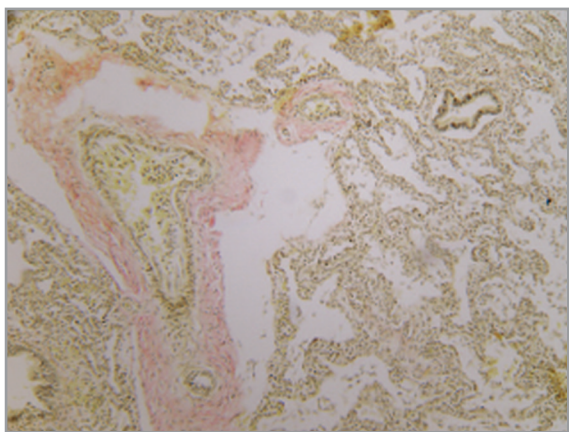
У дітей 1 групи основними патологічними станами клінічно були тяжка асфіксія та респіраторний дистрес-синдром з дихальною недостатністю (ДН) III ступеня. Ускладненнями у цих дітей були спонтанний пневмоторакс та легенева кровотеча. У 1 дитини основним клінічним діагнозом була генералізована герпетична ВУІ (з розвитком двобічної пневмонії, гепатиту, нефриту, кардиту), яка ускладнилася синдромом поліорганної недостатності та ДВЗ-синдромом. В усіх випадках патологоанатомічні діагнози співпадали з клінічними.

В 2 групі у 9 дітей основним клінічним діагнозом була внутрішньоутробна генералізована інфекція неуточненої етіології з ураженням органів дихання, нирок, мозку, печінки. Ускладненнями були ДН III ступеня, гостра ниркова недостатність, ДВЗ-синдром, серцево-судинна недостатність. У 1 дитини основним клінічним діагнозом було гіпоксично-геморагічне пошкодження ЦНС (ВШК II) внаслідок тяжкої асфіксії, розвиток НЕК III ст., перфорація кишечника, перитоніт. В усіх випадках патологоанатомічні діагнози співпадали з клінічними, за виключенням дитини П., у якої основним патологоанатомічним діагнозом була бронхолегенева дисплазія середнього ступеня тяжкості. Причина розбіжності – об'єктивні труднощі діагностики у зв'язку з тяжкістю стану дитини.

В 3 групі у 3 дітей основним клінічним діагнозом була бронхолегенева дисплазія тяжкого ступеня, що ускладнилася ДН III ступеня, обструктивним синдромом, кардіоваскулярним синдромом з розвитком дилатативної кардіоміопатії, легеневого серця, ідіопатичної артеріальної гіпертензії, недостатності кровообігу III ступеня. У 1 дитини 3 групи, що померла у віці 30 днів, основним клінічним діагнозом була внутрішньоутробна інфекція неуточненої етіології з ураженням ЦНС

(перивентрикулярна лейкомаляція, кістозна форма), кишечника (НЕК III ст., перфорація, перитоніт). Супутнім діагнозом була бронхолегенева дисплазія тяжкого ступеня. В усіх випадках патологоанатомічні діагнози співпадали з клінічними.

При гістологічному дослідженні у дітей 1 групи в тканині респіраторного відділу легень були виявлені зміни, характерні для бронхопневмоній з наявністю гострого запального ексудату у просвіті альвеол, макрофагальної реакції та десквамації епітелію. Слід відмітити, що в легеневій тканині міжальвеолярні перегородки були потовщені за рахунок масивного набряку та повнокрів'я кровоносних капілярів. Гістологічне дослідження виявило у всіх випадках спостережень наявність вогнищ ателектазів, альвеоли мали нерівномірний просвіт та діаметр. Пневмоцити в даних альвеолах були зміненими, з вогнищами без'ядерних структур, що є нехарактерним для респіраторного відділу. Поблизу таких альвеол були виявлені судини з порушенням архітекtonіки та нерівномірним звуженням капілярів, лімфатичні судини були нерівномірно розширеними (рис. 1).

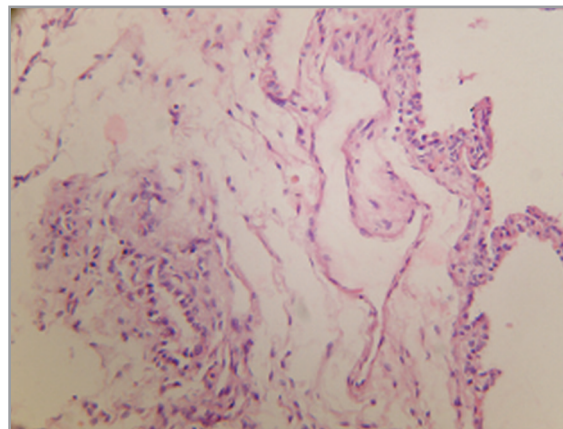


**Рис. 1.** Вогнища судин з порушенням архітекtonіки. Мікрофотографія. Ок.х 10; Об.х 10. Забарвлення за Ван-Гізоном

Імуногістохімічно в легеневій тканині дітей даної групи спостерігалась виразна експресія PCNA в ядрах клітин міжальвеолярних перегородок та ядрах клітин респіраторного відділу легень. Наявність ядер з позитивною експресією PCNA свідчить про значні регенеративні можливості легеневої тканини у дітей даної групи. При імуногістохімічному дослідженні легеневої тканини даної групи дітей виявлено виразну експресію мезенхімального маркера віментину в респіраторному відділі (частина бронхіол та альвеол),

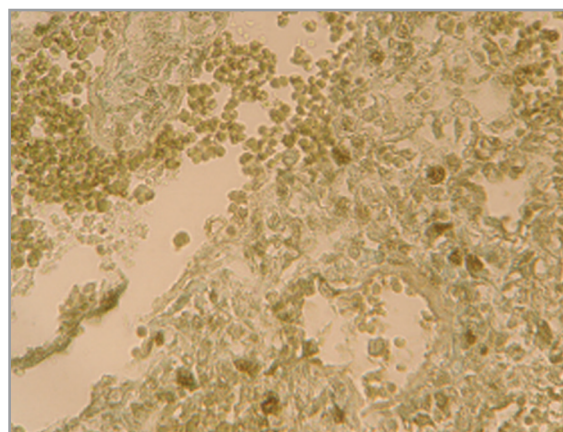
що пов'язано з незрілістю легеневої тканини, оскільки мезенхімальні структури є характерними для ембріональних тканинних елементів сполучної тканини.

При гістологічному дослідженні легеневої тканини дітей 2 групи у 100% випадків були виявлені крововиливи в респіраторному відділі бронхів, вогнища ателектазів, ділянки емфізематозно розширених альвеол. Також поряд з вище перерахованими змінами були виявлені вогнища мальформацій та судинних ангіодисплазій (рис. 2а).



**Рис. 2а.** Диморфізм венозних судин респіраторного відділу легень (вогнища сосочкової проліферації). Мікрофотографія. Ок.х 10; Об.х 10. Забарвлення гематоксилін-еозином

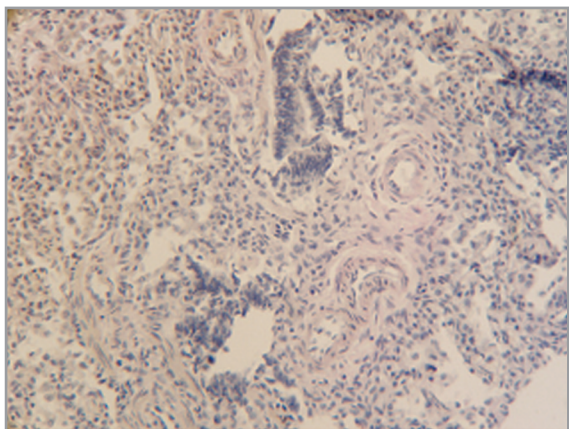
При імуногістохімічному дослідженні встановлено, що експресія проліферативно-клітинного нуклеарного антигену мала місце лише в окремих групах ядер клітин міжальвеолярних перегородок у дітей даної групи (рис. 2б).



**Рис. 2б.** Експресія PCNA в ядрах клітин міжальвеолярних перегородок респіраторного відділу легень. Мікрофотографія. Ок.х 10; Об.х 10. Забарвлення метиленовим зеленим

При гістологічному дослідженні легеневої тканини дітей 3 групи у всіх випадках спостережень були виявлені розповсюджені

вогнища ателектазу респіраторних бронхіол, який в літературі має назву «муаровий ателектаз» та є патогномонічною ознакою бронхолегеневої дисплазії [7]. Відмічалася також перебудова частини респіраторних бронхіол по типу «розеткоподібних» (рис. 3а). Одночасно в респіраторному відділі легень виявлені вогнища фіброзу з порушенням архітекtonіки даного відділу.



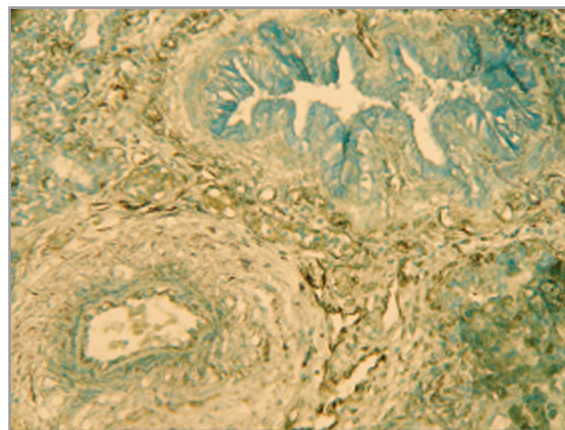
**Рис. 3а.** Вогнища «муарового ателектазу». Перебудова респіраторних бронхіол по типу «розеткоподібних». Мікрофотографія. Ок.х 10; Об.х 10. Забарвлення гематоксилін-еозином

У легеневій тканині частини дітей 3 групи були виявлені бронхіоли з гіперплазією та пролабуванням слизової оболонки, що призводило до звуження або взагалі закриття просвіту бронхіол. У дітей даної групи також були виявлені вогнища гіперплазії гладком'язевих клітин, які порушували архітекtonіку судин респіраторних відділів легень. Відмічалось потовщення стінки бронхіол, яка була оточена великою кількістю незрілих венозних судин, що експресували мезенхімальний фактор віментин, утворюючи неправильні структури з порушеною архітекtonікою (рис. 3б). Імуногістохімічно в легеневій тканині дітей 3 групи в тканині респіраторних та термінальних бронхіол експресія ядерного компоненту PCNA була взагалі відсутньою.

Таким чином, проведене дослідження дозволило виявити у всіх групах дослідження пошкодження трьох основних відділів легеневої тканини: респіраторного, бронхоальвеолярного та судинного. Слід зазначити, що судинні зміни виявлялися у судинах всіх типів – венозного, артеріального та лімфатичного.

У всіх групах дослідження відмічались виразні судинні зміни, котрі можна характеризувати як ангіодисплазію. Вона характеризувалася наявністю примітивних, незрілих

судин з вираженою мальформацією, потовщенням стінки та загальним порушенням їх архітекtonіки. Тобто, вже на 1 тижні життя у дітей, що померли, виникають судинні зміни, які характерні для бронхолегеневої дисплазії. Найбільш виразні судинні зміни відмічались в 3 групі дослідження. Виразна експресія мезенхімального маркера віментину, яка мала місце, в основному в стінці судин альвеол та бронхіол, свідчить не тільки про незрілість легеневої тканини, але й про зупинку процесів ангіогенезу.



**Рис. 3б.** Експресія віментину в стінці гіперплазованих бронхіол та судин. Мікрофотографія. Ок.х 10; Об.х 10. Забарвлення метиленовим зеленим

Наявність виразної експресії проліферативно-клітинного нуклеарного антигену в ядрах клітин респіраторного відділу, міжальвеолярних перегородок у дітей 1 групи свідчить, що потенціал регенерації в ранній неонатальний період залишається ще достатньо значним як для відновлення легеневої тканини, так і для подальшого її фізіологічного розвитку. Натомість низький рівень експресії проліферативно-клітинного ядерного антигену в ділянках дисплазії легеневої тканини, судинних мальформаціях у дітей 2 та 3 груп дослідження свідчить про зниження регенеративних можливостей легеневої тканини в пізньому неонатальному періоді та відсутність процесів регенерації легеневої тканини за межами неонатального періоду.

## Висновки

При бронхолегеневій дисплазії відбувається пошкодження респіраторного, бронхоальвеолярного та найбільше судинного відділів легеневої тканини. Виразна експресія мезенхімального маркера віментину, яка мала місце в стінці судин альвеол та бронхіол, свідчить про зупинку процесів ангіогенезу та альвеологенезу.

Судинні зміни, характерні для бронхолегеневої дисплазії, виникали у дітей 1 групи дослідження вже в ранньому неонатальному періоді. Дані зміни з віком наростали, найбільш виразні судинні зміни відмічалися в 3 групі дослідження.

Відсутність експресії проліферативно-клітинного нуклеарного антигену свідчить про зниження регенеративних можливостей паренхіми легень в пізньому неонатальному періоді та відсутність процесів регенерації легеневої тканини за межами неонатального періоду.

### Література

1. Знаменська Т.К. Медико-етичні проблеми інтенсивної терапії у екстремально недоношених новонароджених / Т.К. Знаменська, Т.В. Куріліна // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т.2. – № 2(4). – С. 5–9.
2. Шунько Є.Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / Є.Є. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т.1, № 1(1). – С. 10–16.
3. Bose C. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate / C. Bose, C. Dammann, M. Laughon // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. – 2008. – Vol. 93. – P. F455–F461.
4. De Paere M. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants / M. De Paere, Q. Mao // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 204–211.
5. Jobe A.H. The new BPD / A.H. Jobe // NeoReviews. – 2006. – Vol. 7 (10). – P. 531–537.
6. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants / A.A. Fanaroff, B.J. Stoll, L.L. Wright [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 147e1–147e8.
7. Samochin P. Neonatal bronchopulmonary dysplasia: morphogenesis, morphological diagnosis / P. Samochin, Iu. Tsvetkova // Arch. Pathol. – 2008. – Vol. 70(4). – P. 37–42.
8. Thebaud V. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity / V. Thebaud // Neonatology. – 2007. – Vol. 91. – P. 291–297.

### БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ: ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

*О.А.Быковская*

«Винницкий национальный медицинский  
университет им. М.И. Пирогова  
(г. Винница, Украина)

**Резюме.** Проведено патоморфологическое исследование легочной ткани у 19 недоношенных детей, которые родились с массой тела меньше 1500 г, гестационным возрастом меньше 32 недель и имели факторы риска возникновения бронхолегочной дисплазии, с использованием гистологического и иммуногистохимического методов. Выявлено патоморфологические изменения респираторного, бронхоальвеолярного и больше всего сосудистого отделов легочной ткани, снижение регенераторных возможностей легочной ткани в позднем неонатальном периоде и отсутствие процессов регенерации легочной ткани после неонатального периода.

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный, бронхолегочная дисплазия, пролиферативно-клеточный ядерный (нуклеарный) антиген, мезенхимальный фактор виментин.

Наявність інфекційного процесу на тлі глибокої морфо-функціональної незрілості організму недоношеної дитини є одним з провідних чинників, що призводить до формування ангіодисплазії, яка є патоморфологічним підґрунтям БЛД.

**Перспективи подальших досліджень** ми вбачаємо у вивченні патоморфологічних змін, що відбуваються в подальшому в легеневій тканині дітей з тяжкою бронхолегеневою дисплазією, які вижили.

### BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: PATHOMORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF DEVELOPMENT IN VERY PRETERM INFANTS

*O.A. Bykovskaya*

Vinnitsa National Medical University  
named after M.I. Pirogov  
(Vinnitsa, Ukraine)

**Summary.** The pulmonary tissue pathomorphological research using histological and immunohistochemical methods of 19 preterm children with birth weight less than 1500 g, gestational age less 32 weeks and the risk factors of forming of bronchopulmonary dysplasia has been conducted. The alteration of respiratory, bronchoalveolar and vascular branches of pulmonary tissue, decline of regeneration possibilities of pulmonary tissue in late neonatal period and absence of those after the neonatal period finished have been detected.

**Keywords:** preterm newborn, bronchopulmonary dysplasia, proliferative cell nuclear antigen, mesenchymal factor vimentin.