

УДК:616.23/24-007.17-018-092-053.32
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.1.47.2023.6

МОРФОЛОГІЧНІ ЕВОЛЮЦІЯ І ДІАГНОСТИКА
БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ
У ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ

А.О. Меньшикова¹,
Д.О. Добрянський¹, О.Я. Ковалик²

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, МОЗ України¹,
Комунальне неприбуткове підприємство
Львівської обласної ради
«Львівське обласне патологоанатомічне бюро»²
(м.Львів, Україна)

Резюме

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) залишається одним з найпоширеніших і найтяжчих захворювань у значно недоношених немовлят, яке може бути причиною їх смерті. Від першого опису БЛД у 1967 р. змінились не лише розуміння природи цього захворювання, його визначення, класифікація, епідеміологія, особливості клінічного перебігу, діагностика, профілактика, лікування і прогноз, але і специфічні гістопатологічні ознаки, які виявляють на автопсії у померлих дітей. Це насамперед пов'язано зі зміною популяції хворих і померлих немовлят внаслідок удосконалення клінічної практики, покращення показників виживання найбільш незрілих дітей, зменшення частоти тяжких форм БЛД і пов'язаної з ними летальності. Форма БЛД, яка була описана початково, сьогодні має назву «старої» БЛД і характеризується значним ураженням легень. У найменших новонароджених дітей, яких лікували екзогенним сурфактантом, гістологічні ознаки захворювання змінились, визначаючи потребу модифікації теоретичної концепції БЛД. Провідною ознакою нової форми БЛД було порушення розвитку і формування легень, а не їх ураження. Морфологічно це виявлялось зменшеною кількістю та спрощеною будовою ацинусів, змінами у структурі капілярів з мени явним фіброзом легень. Для гістопатологічної діагностики спрощеної будови легень можна застосувати такі морфометричні методи як-от радіальний підрахунок кількості альвеол та підрахунок середньої кількості альвеолярних перегородок. Застосування цих методик допомагає об'єктивно оцінити затримку росту легень. Хоча кількість випадків «нової» БЛД на сьогодні переважає, частину автопсій все ще характеризують гістопатологічні зміни, характерні для «старої» форми захворювання. Можливим є також поєднання класичних і нових ознак. Встановлюючи патологоанатомічний діагноз БЛД, важливо враховувати усі специфічні гістопатологічні зміни, які можуть свідчити за наявність і тяжкість захворювання, а також його роль у танатогенезі. Це є важливими не лише для правильної посмертної діагностики БЛД, а і для вивчення різних фенотипів цього захворювання.

У статті описані основні гістопатологічні ознаки, характерні для різних форм БЛД, а також методи оцінки спрощеної будови легень.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія; гістопатологія; передчасно народжені немовлята.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД) є найпоширенішим хронічним захворюванням легень в передчасно народжених дітей, наявність якого підвищує частоту негативних віддалених наслідків [1,2,3]. Відомо, що клінічні симптоми БЛД, насамперед хронічна залежність від призначення додаткового кисню, пов'язані з певними гістопатологічними змінами в уражених легенях, які виявляють на автопсії в померлих дітей [4,5]. Однак, внаслідок поліетіологічності захворювання морфологічні зміни у легенях є різними, з чим пов'язані відмінності сучасних клінічних фенотипів БЛД [6,7]. Відповідно вивчення патоморфологічних особливостей різних фенотипів БЛД є важливим для розуміння відмінностей у механізмах ураження легень, що визначають перебіг і прогноз захворювання [8].

У 1967 р. Northway та співавт. [9] вперше описали БЛД як хронічне захворювання легень, що формувалось переважно в передчасно народжених немовлят після тяжкого респіраторного дистрес-синдрому (РДС), який потрібно було лікувати протягом щонайменше 24 год з використанням штучної вентиляції легень (ШВЛ) і високих концентрацій кисню ($\geq 80\%$). Автори представили клінічні, рентгенологічні та гістопатологічні дані 32 дітей (19 з них померли). Середні гестаційний вік і маса тіла при народженні померлих дітей становили 31 тиж і 1660 г, а немовлят, які вижили,

- 34 тиж і 2234 г відповідно. Вік на момент смерті коливався від 2 днів до 11 місяців.

Типовими гістопатологічними змінами, які характеризували легені померлих дітей у віці 10-20 днів, були значне ураження і часткова регенерація епітелію дихальних шляхів; поширені мета- і гіперплазія клітин слизової оболонки бронхів і бронхіол; прогресуюче злиття з утворенням сферично обмежених груп емфізематозних альвеол, оточених ділянками ателектазів; грубе вогнищеve потовщення базальних мембран і колаген у міжперегородковому просторі, а також інтерстиційний набряк. Після 30 дня життя у легенях немовлят, які померли від БЛД, виявлялись вогнищеві групи емфізематозних альвеол, асоційованих із бронхіолами, з явною гіпертрофією перибронхіальних гладких м'язів; значна різноманітність альвеолярного епітелію; поширена метаплазія з відшаруванням клітин слизової оболонки; генералізоване вогнищеве потовщення базальних мембран з відокремленням капілярів від альвеолярного епітелію; гіпертензійні зміни структури судин; збільшення кількості ретикуліну, колагенів і фібрили й еластинові волокна в альвеолярних перегородках, а також поширений фіброз (рис. 1). В ексудаті у дихальних шляхах знаходили макрофаги та гістіоцити, кількість яких збільшувалась з розвитком патологічного процесу [9].

Автори запропонували розрізняти чотири стадії хронічної хвороби легень – гострий період РДС (1 стадія, яка триває 2-3 дні), період регенерації (2 стадія, 4-10 дні), період трансформації у хронічну хворобу легень (3 стадія, 10-20 дні) і період хронічної хвороби легень (4 стадія, пізніше 1 міс) [9]. Через кілька десятиліть Cherukupalli та співавт. подібним чином описали гістопатологію періоду гострого ураження легень (РДС), а також проліфе-

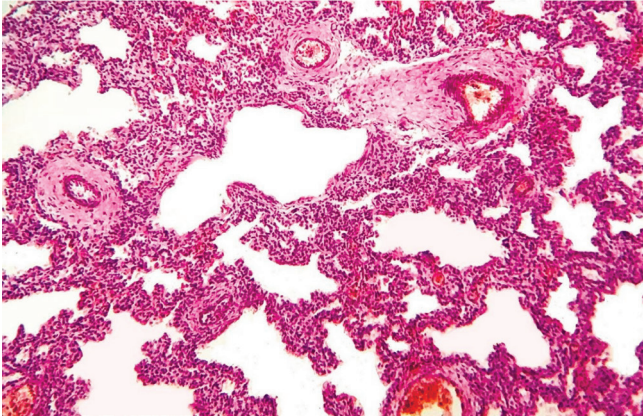


Рисунок 1. Препарат легень дитини, яка народилась з терміном гестації 31 тиж і померла у віці 1 міс 10 днів. Фіброз міжальвеолярних перегородок, зміни в судинах легень (склероз адвентицію, гіперплазія гладких м'язів). Фарбування гематоксиліном та еозином, $\times 100$.

ративної, ранньої і пізньої відновних фаз хвороби у 48 немовлят, які померли від РДС або БЛД [10].

Численні дослідження підтвердили описані Northway та співавт. гістопатологічні зміни в легенях немовлят з БЛД. Однак, більшість з них не містили кількісних даних і не аналізували виявлені зміни залежно від терміну гестації [4]. Водночас, ще у 1982 р. одна з публікацій засвідчила критичне зменшення кількості альвеол (10 % від показника норми) у 33-місячної дитини, яка народилась з терміном гестації 30 тиж і померла від БЛД [11].

Описані Northway та співавт. гістопатологічні зміни в легенях померлих немовлят сьогодні називають «старою» БЛД і пов'язують з ушкодженням легень, спричиненим шкідливою дією інтубації трахеї, ШВЛ і високих концентрацій кисню. Смерть у таких немовлят переважно є наслідком тяжкої дихальної недостатності у поєднанні з формуванням легеневого серця [12].

Упровадження нових методів лікування та виходжування передчасно народжених дітей, а також виживання більшої кількості найбільш незрілих немовлят спричинили не лише зміни клінічного перебігу захворювання, але і морфологічну еволюцію БЛД. Діти, описані у дослідженні Northway та співавт., сьогодні нечасто помирають і виживають переважно без хронічних респіраторних наслідків. Під впливом ширшого застосування антенатальної стероїдної профілактики, неінвазивної дихальної підтримки й екзогенного сурфактанту, а також нових безпечніших методів ШВЛ іншими стали морфологічні ознаки ураження незрілих легень. Зміна гістопатологічних ознак БЛД в постсурфактанту еру сформували концепцію «нової» БЛД [5]. Передчасне народження під час каналікулярної та сакулярної стадій онтогенезу легень з початком легеневого газообміну переривають нормальний

розвиток легень, порушуючи процеси формування альвеол і легеневих судин [13]. Саме ці зміни є основними ознаками «нової» БЛД, яка може формуватися у надзвичайно недоношених дітей, які не мали тяжкого РДС і не потребували ШВЛ після народження [5].

Гістопатологічні особливості «нової» БЛД переважно встановлені на підставі вивчення серій автопсій, даних біопсій [14,15], а також в експериментальних тваринних дослідженнях. Nusain та співавт. [14] проаналізували дані розтинів 22 пацієнтів із БЛД (14 немовлят, які отримували сурфактант, і 8 немовлят, яких не лікували сурфактантом), порівнявши їх з даними 15 контрольних дітей відповідного віку. Гестаційний вік більшості дітей з БЛД був меншим 30 тиж. Автори описали меншу кількість спрощених за структурою альвеол, незначне ураження дихальних шляхів, меншу кількість дисморфічно змінених капілярів у поєднанні з менш значними змінами артерій, а також гіперплазію гладкої мускулатури дихальних шляхів і фібропроліферацію інтерстицію різного ступеня. Саме ці зміни були запропоновані як гістопатологічні особливості «нової» БЛД. Вияв фіброзу альвеолярних перегородок був значно меншим і, як правило, більш дифузним у немовлят, які отримували сурфактант. Натомість, в якості гістопатологічного маркера «нової» БЛД автори запропонували наявність великих альвеол з малою кількістю вторинних перегородок у дистальних ацинусах легень. У всіх зразках легень, отриманих від пацієнтів з БЛД в постменструальному віці понад 40 тиж, формування альвеол було порушеним, що підтверджувалось об'єктивними морфометричними методами. Застосування екзогенного сурфактанту не прискорювало формування ацинусів у легенях немовлят з БЛД [14]. Спрощення дистальних ацинусів і відсутність альвеолярних перегородок були також основними змінами у всіх біоптатах легень, досліджених Coalson [15]. Водночас, ступінь клітинної інфільтрації та фіброзу у спрощених альвеолярних структурах був різним [15].

Основні гістопатологічні відмінності між «старою» і «ною» БЛД були узагальнені Coalson [15] та Hayes та співавт. [16] (табл. 1).

На практиці для підтвердження меншої кількості альвеол у легенях дитини можна застосовувати декілька морфометричних методів. Метод радіального підрахунку кількості альвеол (RAC) [17] визначає кількість альвеол, які перетинає перпендикулярна лінія, проведена від центру респіраторної бронхіоли до краю ацинуса (найближчого септального поділу або краю плеври) (рис. 2) [18]. Використання радіального підрахунку кількості альвеол забезпечує визначення вірогідного індексу росту легень під час внутрішньоутробного, раннього та пізнього постнатального розвитку, а також у період дитинства [19,20]. Встановлено, що підрахунок у 40 полях зору є точнішим, ніж підрахунок у 10 полях [20]. Однак, незалежно від кількості полів зору, що використовуються, потрібно застосовувати однакове збільшення і розраховувати середній показник. Дослідження легень з використанням цього методу у когорті померлих плодів і новонароджених немовлят дозволило визначити орієнтовну нормальну кількість альвеол для різних вікових груп дітей (табл. 2) [20].

Таблиця 1

Еволюція гістопатології БЛД за Coalson [15] у модифікації Hayes та співавт. [16]

Стара БЛД	Нова БЛД
<ul style="list-style-type: none"> • Чергування ділянок ателектазів та емфіземи • Значне ушкодження епітелію дихальних шляхів (гіперплазія та плоскоклітинна метаплазія) • Зменшення площі внутрішньої поверхні та кількості альвеол • Гіперплазія гладкої мускулатури дихальних шляхів • Значна проліферація фіброзної тканини • Явні гіпертензійні зміни структури судин 	<ul style="list-style-type: none"> • Великі та спрощені альвеоли (альвеолярна гіпоплазія, ацинарна спрощеність), зменшена кількість альвеол • Незначне ушкодження епітелію дихальних шляхів • Гіперплазія гладкої мускулатури дихальних шляхів різного ступеня • Інтерстиційна фібропроліферація різного ступеня • Зменшена кількість дисморфічно змінених капілярів • Незначне ураження артеріол/артерій • Менш явний, але поширеніший фіброз альвеолярних перегородок

Таблиця 2

Орієнтовна кількість альвеол, визначена за допомогою радіального підрахунку, у різних вікових групах плодів і дітей [20]

Гестаційний вік, тижні	Середня кількість альвеол в одному полі зору	Вік у місяцях після народження	Середня кількість альвеол в одному полі зору	Гестаційний вік, тижні	Середня кількість альвеол в одному полі зору	Вік у місяцях після народження	Середня кількість альвеол в одному полі зору
18	1.5	1	6.7	32	3.4	80	11.1
19	1.6	2	7.4	33	3.6	90	11.2
20	1.7	3	7.8	34	3.8	100	11.3
21	1.8	4	8.1	35	4.0	110	11.4
22	1.9	5	8.3	36	4.3	120	11.5
23	2.0	6	8.5	37	4.5	130	11.6
24	2.1	8	8.8	38	4.8	140	11.7
25	2.3	10	9.0	39	5.1	150	11.7
26	2.4	20	9.7	40	5.4	160	11.8
27	2.5	30	10.1	41	5.7	170	11.9
28	2.7	40	10.4	42	6.0	180	11.9
29	2.8	50	10.6	43	6.4	190	12.0
30	3.0	60	10.8	44	6.75	200	12.0
31	3.2	70	11.0	44	6.75	200	12.0

Іншим морфометричним методом, який дозволяє оцінити ступінь альвеоляризації легень, є підрахунок середньої кількості альвеолярних перегородок, які перетинає стандартна лінійка (MLI). Визначаючи розмір альвеол, цей показник також відображає ступінь спрощення структури останніх, що компенсується збільшенням їх розміру. Його визначають шляхом підрахунку кількості альвеолярних перегородок, які потрапляють на 1-мм лінійку, розміщену у центрі поля (рис. 3). Усі поля зору мають мати однакове збільшення [21]. Застосовують таку формулу [14]:

$$Lm = N \times L/m,$$

де Lm – середня кількість альвеолярних перегородок, які перетинає стандартна лінійка, N – кількість полів зору, L – довжина лінійки (1 мм), а m – кількість альвеолярних перегородок на лінійці.

Описані морфометричні методи необхідно застосовувати для діагностики «нової» БЛД у випадках, де немає класичної гістопатологічної ознаки цього захворювання – фіброзу альвеолярних перегородок. Якщо постменструальний вік дитини перевищує 40 тиж, співвідношення кількості альвеол за радіальним підрахунком (RAC) до кількості альвеолярних перегородок (MLI) менше 30 є діагностичним для «нової» БЛД [14].

Для цього фенотипу захворювання також характерне зменшення кількості вторинних альвеолярних перегородок, що є ознакою спрощення будови альвеол (рис.4).

Окрім визначення показників RAC і MLI важливо оцінити наявність і поширення фіброзу у легеневій тканині. Фіброз у легенях може бути вогнищевим, якщо обмежується кількома окремими ацинусами, або дифузним, якщо наявний в усіх відділах легень (рис. 5). Також доцільно оцінити наявність або відсутність некротичного бронхіоліту, який спричинюють шкідливий вплив високих концентрацій кисню і тиску газу під час ШВЛ [14].

Концепція «нової» БЛД переважно ґрунтується на «зупинці росту» легень, а не на їх ушкодженні [5,22]. Проте, на даний час наявні ознаки того, що БЛД знову змінюється. Кількість немовлят, які потребують трахеостомії та ШВЛ, збільшується у зв'язку із частішим виживанням екстремально недоношених дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні та комплексними медичними проблемами [7]. Зокрема частота БЛД у дітей, народжених з терміном гестації 23 тиж, становить близько 78 %, серед яких 58 % складає тяжка форма захворювання [23]. Тому рання смертність і виживання з тяжкою БЛД залишається клінічним викликом [6,24]. Відмінності варіантів ушкодження та відновлення значно незрілих легень, ймовірно, є наслідком кількох фенотипів порушень їхнього формування, спричинених дією антенатальних і постнатальних чинників ризику, а також генетичними особливостями [25]. Таким чином, ураження легень, що призводить до виникнення БЛД, не є

однотипним, та виявляється різноманітними змінами структури легень [26]. Тому під час гістологічного

дослідження потрібно враховувати наявність морфологічних ознак і «старої», і «нової» БЛД.

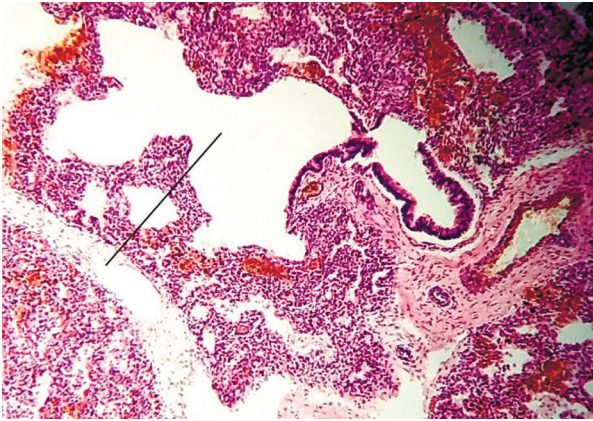


Рисунок 2. Препарат легені дитини, яка народилась з терміном гестації 27-28 тиж і померла у віці 12 діб. Спрощена альвеолярна будова легень. Кількість альвеол за радіальним підрахунком – 2. Фарбування гематоксилином та еозином, x100.

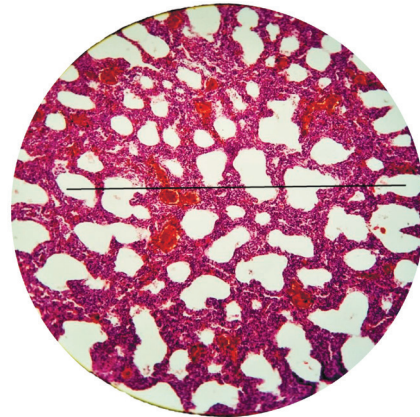


Рисунок 3. Препарат легені дитини, яка народилась з терміном гестації 27-28 тиж і померла у віці 12 діб. Спрощена альвеолярна будова легень. Підрахунок кількості альвеолярних перегородок, які перетинає стандартна лінійка 1 мм (опис у тексті). Кількість альвеолярних перегородок становить 5. Фарбування гематоксилином та еозином, x100.

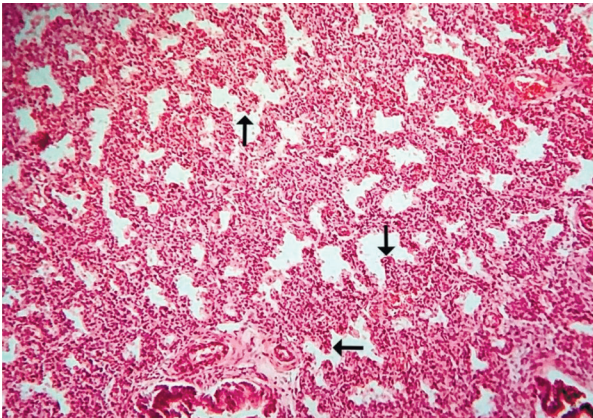


Рисунок 4. Препарат легені дитини, яка народилась з терміном гестації 26 тиж і померла у віці 17 діб. Міжальвеолярні перегородки широкі, підвищений цитоз міжальвеолярних перегородок, порушення утворення вторинних перегородок в альвеолах (зменшена їх кількість). Стрілками позначені ділянки формування вторинних перегородок. Фарбування гематоксилином та еозином, x100.

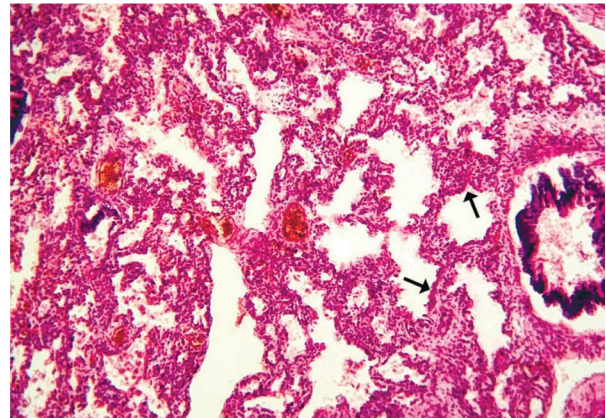


Рисунок 5. Препарат легені дитини, яка народилась з терміном гестації 31 тиж і померла у віці 1 міс 10 днів. Поширений септальний фіброз у легенях. Ділянки з найбільш явним фіброзом позначені стрілками. Фарбування гематоксилином та еозином, x100.

Важливим моментом є встановлення діагнозу БЛД, який залишається суперечливим, незважаючи на визначені критерії, оскільки вони не є досконалими [27,28]. На сьогодні рекомендовані до використання визначення і класифікація БЛД Національного інституту здоров'я США (2001) у модифікації Walsh та співавт. (2003). Згідно з цією класифікацією діагноз БЛД клінічно встановлюється за наявністю кисневої залежності після народження протягом принаймні 28 днів [29,30]. Водночас, частина передчасно народжених дітей зі значним ураженням легень можуть померти до досягнення 28 діб життя від тяжкої дихальної недостатності, спричиненої фактично наявною БЛД. У такій ситуації відповідно до чинної класифікації формально немає підстав для встановлення клінічного діагнозу БЛД, що може бути причиною розходжень клінічного та патологоанатомічного діагнозів. Національним інститутом здоров'я дитини та розвитку людини (2016) були запропоновані зміни й уточнення класифікації та визначення БЛД [31]. Однією з нових рекомендацій є можливість клінічно

встановити діагноз БЛД до досягнення передчасно народженою дитиною постнатального віку 28 днів у випадку смерті після 14 дня життя, якщо остання була спричинена стійким паренхіматозним захворюванням легень і тяжкою дихальною недостатністю за відсутності інших причин (наприклад, некротизуючий ентероколіт, внутрішньошлунковий крововилив, епізод сепсису тощо). Проте, ця класифікація не є чинною і перебуває на стадії обговорення й апробування. Водночас, точний патологоанатомічний діагноз БЛД з урахуванням усіх можливих гістопатологічних ознак цього захворювання є важливим елементом підтвердження клінічного діагнозу, а також встановлення діагнозу тоді, коли типові морфологічні зміни у легенях вже є, а клінічних критеріїв захворювання ще немає. З іншого боку, наявність гістопатологічних змін у легенях померлої дитини, характерних для БЛД, автоматично не означає, що БЛД є причиною смерті такої дитини. Щоби дійти такого висновку, потрібно переконатись у тому, що дитина дійсно померла від дихальної недостатності за наяв-

ності типового ураження легень, а не від інших причин, зазначених вище.

Отже, у надзвичайно недоношених немовлят, які сьогодні помирають з « новою » БЛД, виявляють мінімальні фіброз й ушкодження дихальних шляхів на тлі разючого зменшення кількості альвеол і порушення розвитку мікросудин. Ці гістопатологічні

знахідки демонструють, що причиною нової БЛД є не стільки ушкодження легень, скільки процеси, які перешкоджають їх нормальному розвитку. Відповідно правильні опис й оцінка гістопатологічних змін у легенях є важливими не лише для правильної посмертної діагностики БЛД, а і для вивчення різних фенотипів цього захворювання.

Література

- Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* [Internet]. 2018[cited 2023 Mar 10];16(1):36. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12967-018-1417-7.pdf> doi: 10.1186/s12967-018-1417-7
- Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(11):1721-31. doi: 10.1080/14767058.2019
- Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-9. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC
- O'Brodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(3):694-709. doi: 10.1164/arrd.1985
- Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999;46(6):641-3. doi: 10.1203/00006450-199912000-00007
- Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2016;181:12-28.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082
- Day CL, Ryan RM. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):210-3. doi: 10.1038/pr.2016.201
- Thekkeveedu RK, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med*. 2017;132:170-7. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.014
- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68. doi: 10.1056/NEJM196702162760701
- Cherukupalli K, Larson JE, Rotschild A, Thurlbeck WM. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(4):215-29. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199610)22:4<215::AID-PPUL1>3.0.CO;2-L
- Sobonya RE, Logvinoff MM, Taussig LM, Theriault A. Morphometric analysis of the lung in prolonged bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 1982;16(11):969-72. doi: 10.1203/00006450-198211000-00014
- Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):421-4. doi: 10.1164/rccm.201611-2386ED
- Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):306-14. doi: 10.1097/MOP.0000000000000095
- Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol*. 1998;29(7):710-7. doi: 10.1016/s0046-8177(98)90280-5
- Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73-81. doi: 10.1016/s1084-2756(02)00193-8
- Hayes D, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration*. 2010;79:425-36. doi: 10.1159/000242497
- Ortega-Martínez M, Gutiérrez-Marín A, Coronado-Hernández I, Cerda-Flores RM, Ancer-Arellano A, de-la-Garza-González C, et al. Radial alveolar count assessment in the aging. In: Méndez-Vilas A, editor. *Microscopy: advances in scientific research and education. Microscopy Book Series: Formatex*; 2014:344-7.
- Emery JL, Mithal A. The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during late intrauterine life and childhood. *Arch Dis Child*. 1960;35(184):544-7. doi: 10.1136/ad.35.184.544
- Cooney TP, Thurlbeck WM. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1-postnatal lung growth. *Thorax*. 1982;37(8):572-9. doi: 10.1136/thx.37.8.572
- Cooney TP, Thurlbeck WM. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 2-intrauterine and early postnatal lung growth. *Thorax*. 1982;37(8):580-3. doi: 10.1136/thx.37.8.580
- Dunnill MS. Quantitative methods in the study of pulmonary pathology. *Thorax*. 1962;17(4):320-28. doi: 10.1136/thx.17.4.320
- Jobe AH. The new BPD. *NeoReviews* [Internet]. 2006[cited 2023 Mar 10];7(10):e531-45. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/7/10/e531/88605/The-New-BPD?redirectedFrom=fulltexthttps://doi.org/10.1542/neo.7-10-e531> doi: 10.1542/neo.7-10-e531
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959
- Guaman MC, Gien J, Baker CD, Zhang H, Austin ED, Collaco JM. Point Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2015;32(10):960-7. doi: 10.1055/s-0035-1547326
- Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019[cited 2023 Mar 10]; 5(1):78. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0127-7.pdf> doi: 10.1038/s41572-019-0127-7
- Jobe AH, Abman SH. Bronchopulmonary Dysplasia: A Continuum of Lung Disease from the Fetus to the Adult. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):659-60. doi: 10.1164/rccm.201904-0875ED
- Jobe AH, Steinhorn R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr*. 2017;188:19-23. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.064
- Меньшикова АО, Добрянський ДО. Нові підходи до визначення та класифікації бронхолегеневої дисплазії в передчасно народжених дітей. *Неонатол хіп перінаг мед*. 2021;3(41):21-6. doi: 10.24061/2413-4260.XI.3.41.2021.3
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060
- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-11. doi: 10.1542/peds.2004-0204
- Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043

MORPHOLOGICAL EVOLUTION AND DIAGNOSIS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN VERY PRETERM INFANTS

A.O. Menshykova¹, D.O. Dobryanskyy¹, O.Y. Kovalyk²

**Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine¹,
Communal nonprofit enterprise of Lviv regional council «Lviv Regional Pathology Bureau»²
(Lviv, Ukraine)**

Summary

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the most common and severe diseases in very preterm infants, which can cause death. Since the first description of BPD in 1967, not only understanding of the disease's nature, its definition, classification, epidemiology, features of the clinical course, diagnosis, prevention, treatment, and prognosis but the specific autopsy histopathological features have changed. The primarily reason for these is considered a change in the population of sick and dead infants as a result of improving clinical practice, increasing the survival rates of the most immature neonates, and reducing the incidence of severe BPD forms and the associated mortality.

The BPD form that has been described initially is now called "old" BPD and is characterized by significant lung injury. In the smallest neonates, who were treated with exogenous surfactant, the histopathological signs of the disease changed, determining the need to modify the theoretical concept of BPD. The leading feature of the new BPD form was the disorder of lung development and formation, not their injury. Morphologically, this was manifested by a reduced number and simplified structure of acini, changes in the capillary structure with less obvious fibrosis of the lungs. Such morphometric methods as the radial alveolar count and the count of mean number of alveoli intercepts can be used for the histopathological diagnosis of a simplified lung structure. The use of these techniques helps to objectively assess lung growth retardation. Although the number of cases of "new" BPD currently prevails, some autopsies are still characterized by histopathological changes typical for the "old" form of the disease. A combination of classic and new features is also possible. When establishing a pathological diagnosis of BPD, it is essential to consider all specific histopathological changes that may indicate the presence and severity of the disease, as well as its role in thanatogenesis. This is important not only for the correct postmortem diagnosis of BPD, but also for the studying of various disease phenotypes.

The article describes the main histopathological characteristic of various BPD forms, as well as methods of evaluating the simplified lung structure.

Keywords: Bronchopulmonary Dysplasia; Histopathology; Preterm Infants.

Контактна інформація:

Добрянський Дмитро Олександрович – д.мед.н., професор, професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>
ResearcherID: S-4134-2016
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Меньшикова Анна Олексіївна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів, Україна)
e-mail: anna.menshikova.ua@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9596-6091>
ResearcherID: ABB-1969-2021
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192264596>

Ковалик Ольга Ярославівна – лікар-патологоанатом дитячий Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро» (м. Львів, Україна)
e-mail: olya.kovalyk82@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5665-9347>

Contact Information:

Dmytro Dobryanskyy - MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
e-mail: dmytro_d@hotmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-8701>
ResearcherID: S-4134-2016
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57191844155>

Anna Menshykova - MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).
e-mail: anna.menshikova.ua@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9596-6091>
ResearcherID: ABB-1969-2021
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57192264596>

Olya Kovalyk - MD, Communal nonprofit enterprise of Lviv regional council «Lviv Regional Pathology Bureau»
e-mail: olya.kovalyk82@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5665-9347>



Received for editorial office on 12/01/2023
Signed for printing on 19/02/2023