

Е.Н. Кириллова, И.В. Сахаров, В.А. Романенко

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА И СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены данные по анализу изменений лёгочной патологии у новорождённых детей, обусловленные пренатальной профилактикой респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорождённых и заместительной сурфактантной терапией

Проанализирована также структура внутриутробного инфицирования (ВУИ) на современном этапе.

Представлена морфология «новой» формы бронхолёгочной дисплазии (БЛД).

Ключевые слова: *лёгкие, респираторный дистресс-синдром новорождённых, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование.*

E.N. Kirillova, I.V. Sacharov, V.A. Romanenko

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF PRENATAL PREVENTION OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND SURFACTANT THERAPY IN NEWBORNS

The article presents data on the analyzing changes in the neonatal pulmonary pathology associated with prenatal prevention of respiratory distress syndrome (RDS) of newborns and surfactant replacement therapy. The article also analyzes the structure of intrauterine infection (IUI) and describes the morphology of the “new” forms of bronchopulmonary displaysia (BPD).

Key words: *lung, neonatal respiratory distress syndrome, premature birth variables, intrauterine infection.*

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире в среднем каждая десятая беременность заканчивается преждевременными родами, появляется около 15 миллионов недоношенных детей, 1 миллион из которых не проживают и суток. Несмотря на постоянное совершенствование акушерских технологий и повышение качества оказания медицинской помощи беременным в родовспомогательных лечебно-профилактических учреждениях всех уровней, частота преждевременных родов в Республике Беларусь ежегодно составляет около 4% [5]. Проблемы недоношенности, выхаживания и развития детей, родившихся преждевременно, являются проблемами не только медицинскими, но и социальными. На преждевременно родившихся детей приходится основная часть перинатальной, неонатальной и детской смертности. Риск смерти в периоде новорождённости у недоношенных детей в 20 раз превышает таковой у родившихся в срок. От 3 до 60% выживших недоношенных детей

имеют нарушения нервно-психического развития различной степени выраженности: от лёгких функциональных отклонений до тяжёлых инвалидирующих нарушений.

Одной из наиболее частых причин преждевременных родов является ВУИ, существенную роль в возникновении которого играют эндогенные очаги генитальной и экстрагенитальной патологии, латентная инфекция у матери. По мнению российских акушеров-гинекологов, ситуация с ВУИ близка к эпидемической [4]. И, несмотря на большое количество исследований и публикаций, в настоящее время нет окончательных данных о распространённости ВУИ, структуре этиологических агентов, влиянии ВУИ на развитие лёгких плода и частоту преждевременных родов.

Основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности недоношенных новорождённых детей является развитие РДС новорождённых, чаще обусловленного болезнью гиалиновых мембран (БГМ) [2]. В структуре причин заболева-

емости недоношенных новорождённых в Республике Беларусь РДС занимает первое место [5].

В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10) (Класс XVI «Отдельные состояния перинатального периода», код P 22) термин «респираторный дистресс-синдром новорождённых» рассматривается как синоним термина «болезнь гиалиновых мембран». Деление РДС новорождённых на 2 типа имеет историческое значение и в настоящее время не используется. Согласно МКБ-10, исторически 2-й тип РДС новорождённых обозначается термином «транзиторное тахипноэ новорождённых». Клинически основными проявлениями РДС являются: тахипноэ, цианоз, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, шумный выдох, апноэ (дыхательная пауза более 15 секунд), западение грудной клетки на вдохе (втягивание мечевидного отростка грудины, межреберий, надключичных ямок) с одновременным возникновением напряжения крыльев носа, раздувания щёк (дыхание «трубача»). Клиническая оценка степени тяжести дыхательных нарушений при РДС осуществляется с помощью шкал Даунса (Downes) и Сильвермана (Silverman). РДС у недоношенных новорождённых развивается на фоне недостатка сурфактанта и незрелости лёгких, обусловленных нарушением синтеза и экскреции сурфактанта и (или) врождённым качественным дефектом его структуры. Сурфактант вырабатывается альвеолоцитами II типа, которые покрывают только 3% поверхности альвеол. Эндогенный сурфактант определяется с 24 недель гестации, но его активная продукция начинается с 28-й недели. В целом же, сурфактантная система состоит из 3 компонентов: поверхностной пленки из фосфолипидных и липопротеидных комплексов (собственно сурфактант, состоящий на 90% из фосфолипидов, из которых 80% составляет лецитин), подстилающего гидрофильного слоя (гипофазы), клеточного компонента (альвеолоциты II типа). К патологическим состояниям и факторам, замедляющим созревание легочной ткани, тормозящим развитие сурфактантной системы легких, приводящим к интенсивному разрушению самого сурфактанта, относятся: экстрагенитальные заболевания матери (сахарный диабет, особенно инсулинозависимый; гиподисфункция щитовидной железы; коллагенозы; острые и хронические воспалительные заболевания: гепатит, гломеруло- и пиелонефрит, сифилис, токсоплазмоз; различные интоксикации; патологическое течение беременности: гестоз, плацентарная недостаточность, резус-конфликтная беременность, многоплодие, многоводие) [1].

Исходом многих перинатальных поражений лёгких является БЛД [1]. Синонимом термина «бронхолёгочная дисплазия» является «хроническое заболевание лёгких недоношенных новорождённых». Вместе с тем, использование именно термина «бронхолёгочная дисплазия» рекомендуется экспертами Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, как более подходящего для описания неонатального лёгочного процесса [8]. В среднем, по данным разных центров, БЛД на современном этапе развивается у 30% новорождённых, нуждающихся в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), при этом частота БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе при рождении. БЛД доношенных развивается в редких случаях (не более 5% от всех больных с БЛД) [8]. К патогенетически значимым факторам, способствующим развитию БЛД относятся волюмо- и баротравма, полученные в ходе ИВЛ, гиперо- и гипоксия, постнатальная инфекция, неадекватное питание и недоразвитие лёгочного микроциркуляторного русла. БЛД является наиболее распространённой патологией среди хронических заболеваний лёгких в раннем возрасте и второй по частоте в другие периоды детства, уступая лишь бронхиальной астме [1]. По мере улучшения выхаживания глубоко недоношенных детей, а также детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, БЛД встречается всё чаще [6]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, терапии и профилактике РДС новорождённых и БЛД, существует ряд научно-практических проблем. Одной из них является изменение структуры лёгочной патологии у новорождённых, обусловленное широким внедрением в последнее десятилетие заместительной сурфактантной терапии, совершенствованием техники респираторной поддержки, в том числе методом Continuous positive airway pressure (CPAP), препятствующим спадению альвеол и развитию ателектазов, а также проведением пренатальной профилактики РДС новорождённых с помощью глюкокортикостероидных гормонов.

Первый опыт сурфактантной терапии в Республике Беларусь датируется ноябрем 1997 года в ГУ РНПЦ «Мать и дитя», однако повсеместное распространение данный метод получил лишь с 2000 г. В настоящее время в Республике Беларусь в целях профилактики РДС новорождённых используются бетаметазон и дексаметазон в курсовой дозе равной 24 мг. Схема профилактики выбирается в зависимости от предполагаемого времени завершения беременности и родов. Оптималь-

ным является вариант, когда между последним приёмом препарата и рождением плода проходит более 1 суток. В целом, механизм действия глюкокортикостероидных гормонов направлен на антенатальную стимуляцию созревания лёгких плода, которая проводится лишь с 24 по 34 неделю беременности при отсутствии общих и акушерских противопоказаний. Вместе с тем, в литературных источниках не уделяется должного внимания изменениям структуры лёгочной патологии у новорождённых в последнее десятилетие.

Не менее важной проблемой является недостаточное изучение морфологии и клинических исходов так называемой «новой» формы БЛД, значительно отличающейся от классического варианта БЛД, впервые описанной в 1967 г. W. N. Northway [6]. Основными причинами выделения морфологами «новой» формы БЛД, которая рассматривается как паренхиматозное лёгочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения, явились случаи развития БЛД у младенцев, не нуждавшихся в высоких концентрациях кислорода, длительной оксигенотерапии и ИВЛ на фоне заместительной сурфактантной терапии, а также обнаруженные в последнее десятилетие морфологические изменения, не соответствующие классическому варианту БЛД, такие как чередование эмфизематозно изменённых участков лёгких с зонами ателектазов, повреждение респираторного эпителия (плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов), гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов, гипертензивное ремоделирование лёгочных артерий, диффузный фиброз [6].

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительной оценки изменений детской лёгочной патологии, которые обусловлены пренатальной профилактикой РДС новорождённых и заместительной сурфактантной терапией, в том числе на фоне ВУИ. Также в ходе работы выполнено описание гистологических изменений в лёгких при БЛД в настоящее время.

Материалы и методы

На базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска проведена ретроспективная оценка протоколов патологоанатомических вскрытий детей, умерших в течение первых трёх месяцев жизни, в периоды 1998 - 2000 гг. и 2008 - 2010 гг. Из них были отобраны две группы детей с лёгочной патологией – 241 и 116 случаев соответственно. Первая группа – 241 случай, соответствует периоду 1998 – 2000 гг., вторая группа – 116 случаев, охватывает период 2008 – 2010 гг. Второй временной интер-

вал отличается от первого активным внедрением заместительной сурфактантной терапии в лечении РДС новорождённых. Методом сплошной выборки отобраны гистологические препараты всех случаев БЛД за 2010 год (14 случаев), окрашенные гематоксилин-эозином, описаны обнаруженные морфологические изменения под увеличением 10×4, 10×10 и 10×20.

С помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel», «STATISTICA» создана база данных и проведён статистический анализ лёгочной патологии по клиническим и патологоанатомическим диагнозам. Достоверность различий между отдельными статистическими величинами проверена с помощью критерия Стьюдента [3]. Большинство диагнозов были комбинированными, т.е. состояли из нескольких нозологических единиц.

Результаты и обсуждение

Гендерный анализ выявил, что среди умерших преобладали лица мужского пола, как в первой, так и во второй группах: 58,9% и 58,6% соответственно. Средний возраст детей в первой группе составил $11,50 \pm 2,99$ суток, во второй группе - $19,51 \pm 4,30$ суток. Средний срок гестации в первой группе составил $30,07 \pm 0,32$ недели (от 22 до 41 недели) и был сопоставим со средним сроком гестации во второй группе – $30,50 \pm 0,57$ недели (от 23 до 41 недели). При оценке показателя массы при рождении установлено, что в первой группе вес при рождении варьировал от 570 г до 4180 г, средний же показатель составил $1553 \pm 59,6$ г; во второй группе масса при рождении варьировала от 520 г до 4050 г, средний показатель - $1676 \pm 106,7$ г. Как следует из представленных данных, средний показатель массы при рождении в группах не имел достоверных отличий ($p > 0,05$). Также не выявлено достоверной разницы в частоте преждевременных родов, которая в первой группе составила 86,4% случаев, во второй – 75,2%. Среди всех преждевременных родов - ранние преждевременные роды имели место - в 35,6 % и 42,2% в первой и второй группах соответственно. Согласно полученным данным патологоанатомически подтверждённое ВУИ в первой группе имело место в 12,86%, во второй - в 13,79% случаев.

При проведении ретроспективного анализа протоколов патологоанатомических вскрытий детей (по клиническим и патологоанатомическим диагнозам) с лёгочной патологией, умерших в течение первых трёх месяцев в двух сравниваемых группах получены следующие данные. Болезнь гиалиновых мембран достоверно чаще встречалась в первой группе. Такой клинический диагноз у новорождённых первой группы был установлен

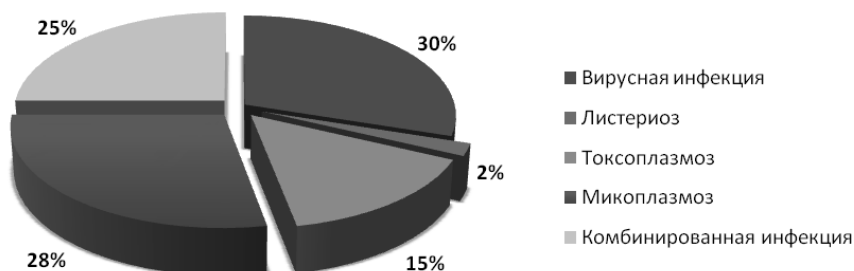


Рис. 1. Структура причин ВУИ у детей с лёгочной патологией в период с 2008 по 2010 гг.

в $48 \pm 3,2\%$ случаев, патологоанатомический – в $29,5 \pm 2,93\%$ случаев, в то время как у новорожденных второй группы – в $29,3 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$) и $16,4 \pm 3,43\%$ ($p < 0,05$) соответственно. Из приведённых данных следует, что имеет место проблема клинической гипердиагностики БГМ, как следствие отсутствия в нашей стране унифицированных подходов к разработке критериев диагностики данной патологии. Полученные нами данные свидетельствуют, что активное внедрение в практику заместительной сурфактантной терапии и пренатальной профилактики РДС-новорождённых привело к значительному статистически достоверному снижению частоты БГМ на $13,1\%$ (с $29,5\%$ в I группе, до $16,4\%$ во II группе).

При анализе частоты бронхолегочной дисплазии выявлено, что эта патология клинически достоверно чаще встречалась у новорожденных второй группы. В первой группе клинический диагноз БЛД был выставлен в $7 \pm 1,64\%$ случаев, во второй – в $22,4 \pm 3,87\%$ ($p < 0,05$), тогда как достоверной разницы по патологоанатомическим заключениям не выявлено (I группа – $19,9 \pm 2,57\%$ случаев, II группа – $21,6 \pm 3,8\%$, $p > 0,05$), что свидетельствует о сохранении актуальности проблемы бронхолегочной дисплазии несмотря на совершенствование респираторной поддержки и иных методик выхаживания недоношенных новорождённых, а также положительной тенденции в улучшении клинической диагностики данной патологии.

Анализ частоты встречаемости врожденного ателектаза легких показал отсутствие достоверной разницы в группах как при клинической диагностике (I группа – $12 \pm 2,09\%$ случаев, II группа – $11,2 \pm 2,9\%$, $p > 0,05$), так и при патологоанатомическом исследовании (I группа – $13,5 \pm 2,2\%$ случаев, II группа – $12,93 \pm 3,1\%$, $p > 0,05$).

Достоверных статистических различий в частоте постановки клинического диагноза врожденной пневмонии не выявлено: $37 \pm 3,1\%$ случаев у пациентов I группы и $42 \pm 4,58\%$ случаев II группы ($p > 0,05$); в то время как установлена до-

стоверная разница в частоте патологоанатомического диагноза: в $48,96 \pm 3,2\%$ и $36,2 \pm 4,46\%$ случаев соответственно у новорожденных I группы и II группы ($p < 0,05$).

Достоверно чаще во II группе встречался клинический диагноз врожденных пороков легких (I группа – $0,82 \pm 0,58\%$ случаев, II группа – $1,72 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$), что

может быть связано с улучшением пренатальной и постнатальной диагностики, однако по патологоанатомическим заключениям достоверной разницы не выявлено (I группа – $2,9 \pm 1,02\%$ случаев, II группа – $3,44 \pm 1,6\%$, $p > 0,05$).

При анализе частоты множественных пороков, установлено, что эта патология также с достоверной разницей чаще встречалась у новорожденных II группы как при клинической диагностике (I группа – $1 \pm 0,4\%$ случаев, II группа – $7,8 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$), так и по патологоанатомическим заключениям (I группа – $0,44 \pm 0,42\%$ случаев, II группа – $6 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$).

Анализ частоты ВУИ за период 2008 – 2010 гг. среди детей с лёгочной патологией показал следующую структуру ВУИ: вирусное поражение (установленное методом иммуноферментного анализа), в том числе врождённая герпетическая и цитомегаловирусная инфекция, имело место в 30% случаев, врождённый листериоз – в 2% , врождённый микоплазмоз и токсоплазмоз – в 28% и 15% случаев соответственно, комбинированная врождённая инфекция – в 25% случаев (рисунок 1).

При изучении гистологических препаратов лёгких детей, умерших от БЛД в период 2008 – 2010 гг. выявлены следующие морфологические особенности: отсутствие метаплазии эпителия бронхов (рисунок 2), что не характерно для классической формы БЛД, так как наиболее часто встречающимся вариантом при классической форме БЛД является плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов.

Отличительной особенностью рассмотренных гистологических препаратов лёгких с БЛД являлось отсутствие гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов (рисунок 3), описанной в литературе как характерная особенность классической формы БЛД.

В большинстве препаратов выявлена относительная однородность изменений в лёгких, отсутствие региональной гетерогенности изменений, представленной участками чередования зон ате-

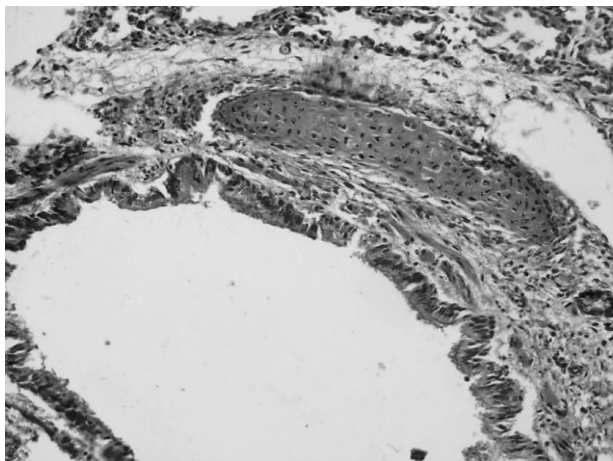


Рис. 2. Микрофотография препарата лёгких ребёнка, 19 дней, умершего от БЛД. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×10 . Виден: бронх крупного калибра с сохранным призматическим эпителием

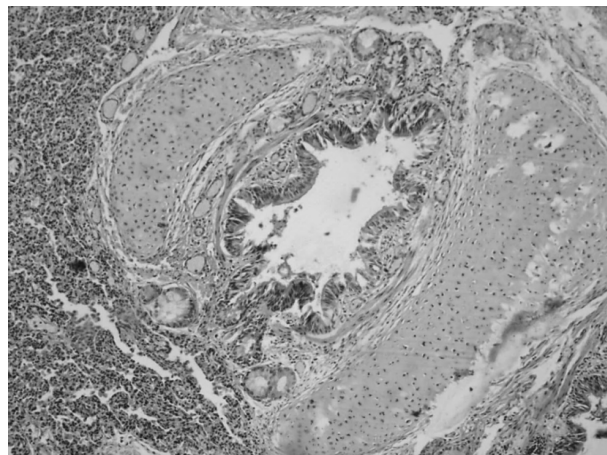


Рис. 3. Микрофотография препарата лёгких ребёнка, 10 дней, умершего от БЛД. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×10 . Видны: бронх крупного калибра с сохранным призматическим эпителием и отсутствием гиперплазии гладкой мускулатуры

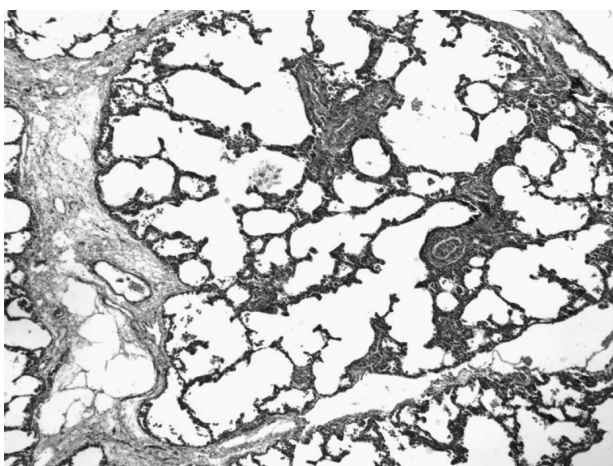


Рис. 4. Микрофотография препарата лёгких ребёнка, 39 дней, умершего от БЛД. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×4 . Видна: эмфизема лёгких (в том числе и интерстициальная)

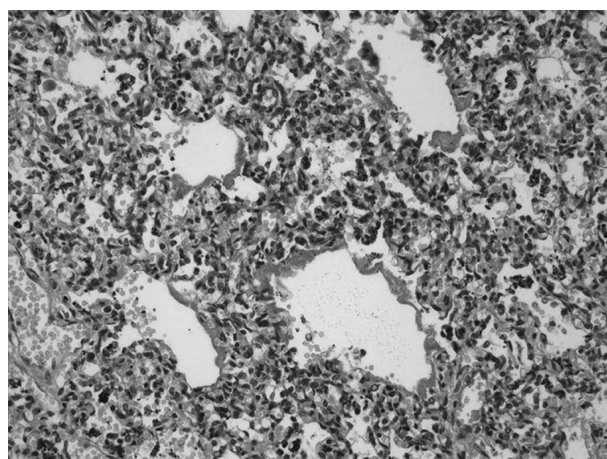


Рис. 5. Микрофотография препарата лёгких ребёнка, 58 дней, умершего от БЛД. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×10 . Стрелками показаны гиалиновые мембраны в просвете альвеол

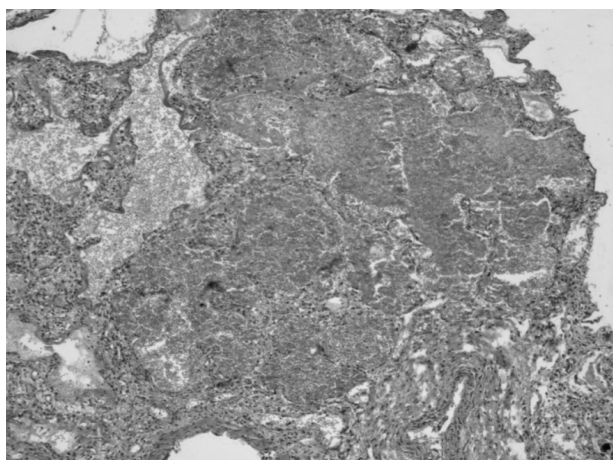


Рис. 6. Микрофотография препарата лёгких ребёнка, 27 дней, умершего от БЛД. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×4 . Видны: участки кровоизлияний в лёгочную паренхиму

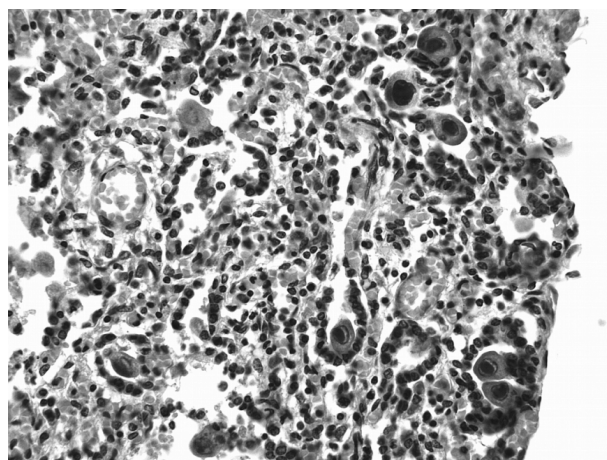


Рис. 7. Микрофотография препарата лёгких ребёнка, 28 дней, умершего от БЛД. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×10 . Стрелками показаны подвергшиеся цитомегаловирусной трансформации альвеоциты (крупные клетки с эксцентрично расположенным ядром и ободком просветления вокруг)

лектаза с эмфизематозно расширенными участками (рисунок 4).

Немаловажной особенностью изученных гистологических препаратов является маловыраженный фиброз как септальный, так и перибронхиальный, в то время как для классического варианта БЛД выраженный фиброз является отличительной особенностью.

Незначительное количество гиалиновых мембран (рисунок 5), обнаруженное при изучении гистологических препаратов с БЛД можно рассматривать как проявление РДС взрослого типа при длительном течении БЛД.

Достаточно редкой находкой при изучении гистологических препаратов лёгких с БЛД являлось наличие кровоизлияний, которые встречались лишь в единичных полях зрения (рисунок 6).

Так как большинство диагнозов были комбинированными, т.е. состояли из нескольких нозологических единиц, достаточно частой находкой при изучении гистологических препаратов лёгких с БЛД являлось обнаружение признаков врождённых инфекций, таких как врождённая цитомегаловирусная инфекция (рисунок 7), врождённый хламидиоз, врождённый листериоз.

Таким образом, по результатам исследования установлены следующие тенденции в изменении лёгочной патологии у детей, умерших в течение первых трёх месяцев жизни в период с 2008 по 2010 гг., по сравнению с аналогичной группой детей, умерших в период с 1998 по 2000 гг.: частота БГМ статистически достоверно снизилась с 29,5% до 16,4% ($p < 0,05$); аналогичная ситуация наблюдается со снижением частоты врождённых пневмоний с 48,96% до 36,2% ($p < 0,05$). Статистических различий в частоте встречаемости врождённого ателектаза лёгких не выявлено: 13,5% и 12,93% соответственно в первой и второй группе, также как изменение частоты врождённых пороков лёгких можно трактовать как статистически незначимое: 2,9% и 3,44%. Обратная ситуация сложилась с множественными пороками развития. Частота встречаемости данной патологии статистически достоверно повысилась с 0,44% в первой группе до 6% во второй группе. Не отмечено достоверных статистических различий между частотой встречаемости БЛД: 19,91% и 21,6%.

При изучении гистологических препаратов лёгких умерших от БЛД в период 2008 – 2010 гг. выявлены: однородность изменений, отсутствие метаплазии эпителия бронхов, маловыраженный фиброз, отсутствие гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов, незначительное количе-

ство гиалиновых мембран в просвете альвеол. Таким образом, гистологические изменения при БЛД в настоящее время соответствуют «новой» форме БЛД.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что применение заместительной сурфактантной терапии и пренатальной профилактики РДС новорождённых, получивших широкое распространение в Республике Беларусь в последнее десятилетие, имеет положительный эффект, что подтверждается снижением частоты БГМ на 13,1%.

Так как морфологические изменения в лёгких при БЛД в настоящее время соответствуют её «новой» форме, при рассмотрении литературы по данной теме нами установлен тот факт, что недостаточно изученным остаётся вопрос клинических исходов «новой» формы БЛД, а следовательно, и соответствующего лечения её отдалённых последствий, что требует дальнейших исследований.

Анализ структуры ВУИ указывает на преобладание у новорождённых вирусного поражения, в том числе врождённой герпетической и цитомегаловирусной инфекции (30% случаев).

Литература

1. *Бронхолёгочная дисплазия у детей* : научно-практическая программа / Российское респираторное общество ; Сост.: А. Г. Антонов, А. В. Богданович, Е. В. Бойцова и др. – Москва, 2012 – 76 с.
2. *Принципы ведения новорождённых с респираторным дистресс-синдромом* : метод. рекомендации / Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины; Сост.: А. П. Аверин, Е. Н. Байбарина, В. А. Гребенников и др.; Под редакцией Н. Н. Володина. – Москва, 2012 – 25 с.
3. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. *Струнина, И. Г.* Инфекционно-воспалительные заболевания матери как фактор риска перинатальной патологии [Текст] : автореф. дис. канд. мед. наук: 13.01.1992 / И. Г. Струнина. – Москва, 1993 – 23 с.
5. *Харкевич, О. Н.* Профилактика респираторного дистресс-синдрома в пренатальном периоде : метод. рекомендации для врачей / О. Н. Харкевич, С. Л. Воскресенский, В. А. Лискович и др.; НИИ охраны материнства и детства. – Минск, 2001. – 29 с.
6. *Coalson, J. J.* Pathology of bronchopulmonary dysplasia. // *Seminars in perinatology*. – 2006. – № 4. – P. 179–184.
7. *Keeling, J. W.* Fetal and Neonatal Pathology / J. W. Keeling, T. Y. Khong. – Springer, 2007. – P. 531 – 571.
8. *Zwerdling, R.* Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / R. Zwerdling, R. Ehrenkranz. – American Thoracic Society, 2003. – P. 168, 356 – 396.

Поступила 15.11.2013