

КРИТЕРИИ ПЕРВИЧНОЙ / ВТОРИЧНОЙ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕГКИХ ПРИ ЛОЖНОЙ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ВРОЖДЕННОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕ

Аврелькина Е.В.¹, Перетятко Л.П.², Герасимова Л.И.¹

¹АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития Чувашии (428000, Чувашская Республика, Чебоксары, Красная площадь, д. 3), e-mail: ipiuv@medinform.su

²Лаборатория патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Иваново, ул. Победы, 20.

Для выявления фетальных особенностей строения легких при ложной левосторонней врожденной диафрагмальной грыже (ВДГ) исследовали симметричные фрагменты легких от 45 плодов и детей 20–40 недель гестации и подобное количество материала в группе сравнения. Парафиновые срезы с фрагментов легких изучены с помощью обзорных методов окраски и морфометрии. В ходе исследования установлены клинически значимые морфофункциональные изменения в легких при ВДГ. Доказано патогенетическое значение поздних изменений в легких при сформированном пороке диафрагмы. Установлено, что гипоплазия легких при ВДГ может являться симультантным и ассоциированным пороком. Полученные результаты можно использовать в практической работе патологоанатомов, судмедэкспертов, неонатологов.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, гипоплазия легких.

CRITERIA FOR PRIMARY / SECONDARY PULMONARY HYPOPLASIA WHEN THE FALSE LEFT-SIDED CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA

Avrelkina E.V.¹, Peretyatko L.P.², Gerasimova L.I.¹

¹AI of Chuvashia «Postgraduate Doctors' Training Institute» HealthCare and Social Development of Chuvashia (Krasnaya sq., 3, Cheboksary, the Chuvash Republic, 428032), e-mail: ipiuv@medinform.su

²Laboratory Pathomorphology and electron microscopy, FGBU "Yvanovo Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov" Russian Ministry of Health, 153045, Ivanovo, Victory str., 20.

To identify the structural features of fetal lungs at the false left-sided congenital diaphragmatic hernia (CDH) investigated symmetric fragments of lungs from 45 fetuses and children 20 - 40 weeks of gestation and a similar amount of material in the comparison group. Paraffin included slides from lung fragments studied using survey staining methods and with the help of morphometry. The study established clinically significant morphological changes in the lungs with CDH. Proved the presence patogenetic recent changes in the lungs with diaphragm anomaly formed. Found that pulmonary hypoplasia may be at CDH simultaneous and associate vice. The results can be used in practice pathologists, forensic pathologists, neonatologists.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia, pulmonary hypoplasia.

Под первичной простой гипоплазией легких понимают недоразвитие легочной паренхимы при уменьшении числа генераций бронхов с морфологически неполноценной стенкой [1]. Терминационный тератогенный период (ТТП) порока приходится на 6–7 неделю эмбрионального развития [1]. Вторичной гипоплазией легких называют недоразвитие структур первоначально нормально развивающегося легкого под действием какого-либо внешнего фактора (в результате компрессионной атрофии, агенезии почек, олигогидроамниона, болезней костно-мышечной или нервной систем) [1]. Остается вопрос о достоверных патоморфологических критериях первичной и вторичной, но врожденной легочной гипоплазии, поскольку детский патологоанатом встречается с пороком развития органа гораздо позднее 6 недель (приказ РФ № 82 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» от 29.04.1994). Вопрос возник в процессе изучения

легких при ложной левосторонней врожденной диафрагмальной грыже (ВДГ) [2]. Редкость ВДГ (один случай на 2–5 тысяч родов) [2] затрудняет изучение порока диафрагмы у человека, определяя экспериментальное решение проблемы. Ряд авторов подтверждает возможность первичности гипоплазии легких на модели ВДГ у крыс [2]. Существует гипотеза о двойственном механизме возникновения гипоплазии легких при ВДГ [3]. С одной стороны, это нарушение развития легких до формирования диафрагмы, с другой – изменения в легком, связанные с давлением со стороны грыжи после формирования дефекта диафрагмы. Принимая во внимание противоречивую, согласно экспериментальным данным, информацию, следует заметить, что ни одна из существующих гипотез не объясняют в полной мере патогенез гипоплазии легких при ВДГ [4]. Кроме того, результаты экспериментальных исследований невозможно в полном объеме экстраполировать на человека [5]. Информация о микроскопической картине легких человека при ВДГ [6] свидетельствует о наличии разной степени выраженности гипоплазии респираторных отделов, выраженных склеротических изменений, мелких ацинарных структурах и существенном объеме разнокалиберных кровоизлияний. Однако, полагаясь на неоднозначность прогноза для жизни младенцев с ВДГ, смеем предположить, что накопленные сведения имеют крайне обобщенный характер при наличии более многообразных изменений в легких.

Цель: выявить критерии первичной и вторичной гипоплазии легких у плодов и новорожденных 20–40 недель гестации с левосторонней ВДГ.

Материал и методы. Исследован текущий аутопсийный и архивный материал в патологоанатомических отделениях г. Иванова и г. Чебоксары. Основную группу составили 45 плодов и новорожденных с ложной левосторонней ВДГ, группу сравнения – 45 плодов и новорожденных без пороков развития. Каждая из групп разделена на 3 подгруппы по 15 случаев в каждой. Первую подгруппу составили плоды и новорожденные сроком гестации 20–24 недель, согласно сведениям, изложенным в публикациях [7], на основании завершения формирования терминальных бронхиол, вторую подгруппу составили новорожденные 25–27 недель гестации. Указанные сроки, с одной стороны, являются «пограничными» для оценки морфологической и функциональной зрелости легких, с другой – наиболее дискуссионными в плане формирования какой-то определенной стадии развития легких [7; 8]. В третью подгруппу вошли новорожденные 28–40 недель. Согласно мнению исследователей [8], после 28 недель структура легких не претерпевает существенных изменений, но, вместе с тем, способна обеспечить самостоятельное дыхание даже недоношенному новорожденному. Изменения в легких оценивали визуально, органомеритически и гистологически. Исследовали симметричные фрагменты прикорневой зоны передних бронхолегочных сегментов верхних

долей правого и левого легких (заключение этического комитета в Ив НИИ МиД № 6 от 20.10.2008). Парафиновые срезы с каждого фрагмента парного органа окрашивали гематоксилином и эозином. Гистостереометрию осуществляли на оцифрованных срезах с помощью «ВидеоТест-Масте-Морфология 4». В 5 полях зрения при 100-кратном увеличении микроскопа оценивали удельную площадь (Sуд) бронхиального дерева, ацинусов, межальвеолярных перегородок и патологических очагов (ателектазов, дистелектазов, геморрагий) в срезе. В бронхах оценивали удельную площадь слизистой, собственной пластинки слизистой, подслизистой соединительно тканой основы, фиброзно-хрящевой ткани и адвентици. Для этого, используя программу для морфометрии, измеряли площадь всего среза (мкм^2), принимая ее за 100 %, определяли площадь изучаемых объектов (мкм^2) и, согласно методикам Г.Г. Автандилова [8], вычисляли отношение площади объектов к площади среза, выраженное в процентах, т.е. удельную площадь изучаемой структуры. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществлен с расчетом коэффициента Спирмена. Данные представлены в виде медианы [межквартильный интервал].

Результаты исследования. Легкое на стороне ВДГ в 4,44 % резко уменьшено в размерах, вплоть до рудиментарного остатка, с нарушение лобуляции органа – в 62,22 %. Правое легкое в основной группе в 11,11 % представлено 2 долями. По массе оба легких в I ($p = 0,0065$ – слева; $p = 0,0278$ – справа), II ($p = 0,00234$ – слева; $p = 0,0433$ – справа) и III ($p = 0,00612$ – слева; $p = 0,0245$ – справа) основных подгруппах уменьшены относительно группы сравнения. При этом масса органов во II основной подгруппе достоверно выше показателя I, что свидетельствует о продолжающемся росте органа в 25–27 недель ($p = 0,0034$ – слева; $p = 0,0186$ – справа), но статистически не отличается от параметров III подгруппы для левого легкого, что косвенно свидетельствует о замедлении темпов роста левого легкого на стороне ВДГ после 28 недель. В период 20–40 недель в обоих легких основной группы отмечено преобладание межальвеолярных перегородок и воздухоносных путей в срезе в сочетании с мелкими ацинусами и большой долей кровоизлияний [2–6; 8]. В главных – зональных бронхах хаотично расположен либо гипоплазирован гиалиновый хрящ. Структура воздухоносных путей, как и легочной паренхимы при ВДГ, зависит от степени гипоплазии, лево-, правосторонней локализации легкого и, меньше, от срока гестации. В случае аплазии легкого в I–III основных подгруппах в срезе преобладают верхние дыхательные пути, мелкие псевдожелезистые или зачаточные псевдоканаликулярные структуры, отграниченные друг от друга широкими прослойками фиброзной ткани. Паренхима легких у плодов I и II основных подгрупп на стороне грыжевого дефекта представлена псевдожелезами, с контрлатеральной стороны – каналикулярными структурами против каналикулярной стадии развития I

подгруппы сравнения и стадии терминального мешка во II подгруппе. В 20 % паренхима правого легкого при ВДГ в период 25–27 недель находится на стадии терминального мешка с дифференцировкой эпителия на альвеолоциты I и II порядка. В легком на стороне дефекта диафрагмы у новорожденных 28–40 недель в 46,67 % диагностированы каналикулярная стадия, псевдожелезистая и стадия терминального мешка (по 20 %), по 6,67 % – альвеолярная стадия и аплазия. Дифференцировка мезобластического легочного эпителия на подтипы не выявлена в 26,67 %. В правом легком при ВДГ 28–40 недель встречаются альвеолярная и стадия терминального мешка (по 40 %), реже каналикулярная стадия (20 %).

Анализ морфометрических данных легких основной группы выявил гестационные структурные особенности диспропорционально гипертрофированной бронхиальной стенки. В период 20–24 недель стенка бронхов при ВДГ утолщена за счет фиброзно-хрящевой ($S_{уд} = 0,82[0,64–1,01]$ % – норма; $S_{уд} = 1,69[1,04–2,54]$ %, $p = 0,01972$ – слева) и адвентициальной оболочек ($S_{уд} = 0,32[0,23–0,46]$ % – норма; $S_{уд} = 1,33[0,44–1,65]$ %, $p = 0,000001$ – слева; $S_{уд} = 0,88[0,63–1,05]$ %, $p = 0,000044$ – справа). Однако эпителиальная выстилка истончена ($S_{уд} = 1,56[1,09–1,92]$ % – норма; $S_{уд} = 1,52[0,26–1,64]$ %, $p = 0,004694$ – слева; $S_{уд} = 1,33[1,04–1,75]$ %, $p = 0,02950$ – справа), как и собственная пластинка слизистой в правом легком ($S_{уд} = 1,04[0,55–3,05]$ % – норма; $S_{уд} = 0,53[0,32–0,86]$ %, $p = 0,000578$ – справа). Вместе с тем, в I основной группе велика доля дистелектазов ($S_{уд} = 0,83[0,53–1,4]$ % – норма; $S_{уд} = 1,46[1,26–1,86]$ %, $p = 0,001114$ – слева; $S_{уд} = 2,8[1,24–3,25]$ %, $p = 0,00013$ – справа). Анализ данных в I основной подгруппе выявил парадоксальные прямые корреляционные связи между удельной площадью дыхательной поверхности и дистелектазами ($R = 0,77$, $p < 0,05$ – слева; $R = 0,91$, $p < 0,05$ – справа), кровоизлияниями ($R = 0,74$, $p < 0,05$ – слева; $R = 0,89$, $p < 0,05$ – справа) или ателектазами ($R = 0,65$, $p < 0,05$ – слева; $R = 0,68$, $p < 0,05$ – справа).

В легких II основной подгруппы выявлено увеличение площади собственной пластинки слизистой бронхов ($S_{уд} = 0,41[0,2–0,58]$ % – норма; $S_{уд} = 1,14[1,08–1,26]$ %, $p = 53,67 \cdot 10^{-9}$ – слева; $S_{уд} = 1,86[1,26–2,03]$ %, $p = 53,67 \cdot 10^{-9}$ – справа), фиброзно-хрящевой оболочки ($S_{уд} = 9,92[8,24–10,13]$ % – норма; $S_{уд} = 10,54[10,02–11,36]$ %, $p = 0,02369$ – слева; $S_{уд} = 11,62[10,64–12,35]$ %, $p = 0,000506$ – справа) и адвентиции ($S_{уд} = 2,01[1,36–2,41]$ % – норма; $S_{уд} = 4,85[3,54–5,02]$ %, $p = 53,67 \cdot 10^{-9}$ – слева; $S_{уд} = 4,43[3,36–4,67]$ %, $p = 53,67 \cdot 10^{-9}$ – справа). При этом площадь эпителия уменьшена для левого легкого при ВДГ и больше в правом по отношению с нормативными данными ($S_{уд} = 1,25[1,06–1,73]$ % – норма; $S_{уд} = 0,68[0,38–0,75]$ %, $p = 0,000005$ – слева; $S_{уд} = 3,21[2,36–3,46]$ %, $p = 53,67 \cdot 10^{-9}$ – справа). Для обоих легких II основной группы характерна обратная корреляционная связь между общей дыхательной поверхностью и долей кровоизлияний ($R = -0,63$, $p < 0,05$ – слева; $R = -0,79$, $p < 0,05$ – справа), дистелектазов ($R = -0,60$, $p < 0,05$ – слева; $R = -0,93$, $p < 0,05$ – справа) или ателектазов ($R = -0,52$,

$p < 0,05$ – слева; $R = -0,83$, $p < 0,05$ – справа).

Бронхи в III основной подгруппе с утолщенной стенкой ($S_{уд} = 2,54[1,98-2,97]$ % – норма; $S_{уд} = 4,28[4,22-4,68]$ %, $p = 0,00004185$ – слева; $S_{уд} = 8,34[8,01-8,68]$ %, $p = 0,000001625$ – справа) за счет эпителиального пласта ($S_{уд} = 1,21[1,11-1,64]$ % – норма; $S_{уд} = 3,13[2,48-3,68]$ %, $p = 0,0004035$ – слева; $S_{уд} = 4,79[3,64-5,23]$ %, $p = 0,000001813$ – справа), собственной пластинки слизистой ($S_{уд} = 0,74[0,52-0,83]$ % – норма; $S_{уд} = 1,71[1,26-1,87]$ %, $p = 0,0001651$ – слева; $S_{уд} = 2,05[1,52-2,56]$ %, $p = 0,000302$ – справа) и подслизистого слоя ($S_{уд} = 0,88[0,65-1,02]$ % – норма; $S_{уд} = 2,92[2,33-3,35]$ %, $p = 0,000004689$ – слева; $S_{уд} = 6,64[4,83-7,16]$ %, $p = 0,000001625$ – справа). Некоторые ацинусы при ВДГ эмфиземоподобно расширены, что дает увеличение их удельной площади в левом легком по подгруппе ($S_{уд} = 0,81[0,64-0,92]$ % – норма; $S_{уд} = 1,03[1,02-1,34]$ %, $p = 0,001154$ – слева; $S_{уд} = 1,08[0,86-1,25]$ %, $p = 0,1438$ – справа). Для детей III основной подгруппы танатогенетически важной является наличие в левом легком, в отличие от правого, прямой корреляции между долей общей дыхательной поверхности и кровоизлияний ($R = 0,73$, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов. В легких основной группы подтверждено наличие двусторонней простой гипоплазии легких [1-4]. Кроме того, у новорожденных с пороком диафрагмы с 20-й по 40-ю неделю не прослеживаются стадийное развитие и созревание легочных структур, установленное в группе сравнения. В ходе работы статистически доказано наличие специфических гестационных особенностей диспропорционально развитой бронхиальной стенке, однако, для их объяснения необходимы дополнительные исследования, например, с использованием факторов роста.

Несмотря на то, что в отношении отличия первичной и вторичной гипоплазии легочной ткани четких морфологических критериев в доступной литературе не найдено, однако в ходе работы сделан вывод, что нарушение лобуляции правого (контрлатерального к грыжевому дефекту) легкого или аплазию одного из легких можно принять как критерий самостоятельной, первичной, комбинированной с ВДГ, аномалии развития, поскольку ТПП для аплазии легкого – до 5 недели внутриутробного развития плода, для гипоплазии долей – 6–7 неделя, что существенно раньше ТПП порока диафрагмы (период закрытия плевроперитональных каналов – 8 нед.) [1; 2].

В отличие от опубликованных ранее сведений, в результате данного исследования прослежена динамика изменений отдельно для каждого из легких при ВДГ с 20-й по 40-ю неделю гестации. Таким образом, доказано, что после 28 недель гестации в обоих легких основной группы усугубляется отставание легочной паренхимы от возрастной нормы и показывает компрессионное патогенетическое влияние брюшного органоконкомпекса на сформированные легкие при ВДГ, как и в экспериментальной модели [2; 9]. Соответственно,

после 28 недель гестации в легких при ВДГ преобладают вторичные изменения по типу атрофии от компрессии (вторичная простая гипоплазия легочной ткани), которая приобретает наибольшее пато- и танатогенетическое значение после рождения ребенка. Кроме того, если за истинную (первичную) простую гипоплазию легких принять недоразвитие всех структур органа с наличием мелких бронхов, то в ряде случаев ВДГ воздухоносные пути сформированы правильно, как в эксперименте [9].

На основании динамики, масштабности и тяжести изменений в легких при пороке диафрагмы смеем предположить о необходимости пересмотра сроков родоразрешения при данном пороке. Подтверждением тому является наличие прямой сильной корреляционной связи между удельной площадью ацинуса в обоих легких, отчасти характеризующей зрелость паренхимы, и площадью кровоизлияний, ателектазов. Необходимо отметить, что при одинаковой локализации и размерах дефекта диафрагмы, смещении однотипного набора и объема внутренних органов, качественная характеристика и зрелость легочной паренхимы могут значительно отличаться. Например, глубокая незрелость легких типична при множественных врожденных пороках.

Заключение. Гипоплазия легких при ложной левосторонней врожденной диафрагмальной грыже может являться как самостоятельной нозологической единицей, так и представлять собой ассоциированное с ВДГ состояние. Однако при доношенной беременности наибольшее патогенетическое значение имеет компрессионное влияние брюшного органоконплекса.

Список литературы

1. Калмин О.В. Справочное пособие аномалии развития органов и частей тела человека / О.В. Калмин, О.А. Калмина. – Пенза: Изд-во Пензен. ун-та, 2004. – 145 с.
2. Перетятко Л.П. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела / Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида, Е.В. Проценко. – Иваново: Иваново, 2005. – 382 с.
3. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia / Hirschl R.B. [et al.] // *Curr Surg.* – 2005. – № 62(4). – P. 390–395.
4. Challenges in the management of early versus late presenting congenital diaphragmatic hernia in a poor resource setting / A.M. Abubakar [et al.] // *AJ of Paediatric Surgery.* – 2011. – № 8(1). – № 29–33.

5. Clugston R.D. Gene expression in the developing diaphragm: significance for congenital diaphragmatic hernia / R.D. Clugston, Wei Zhang and J.J.Greer // *AJP Lung Cell Mol. Phys.* – 2008. – № 294. – P. 665–675.
6. Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia / M. Bonfils [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2006. – № 91. – P. 363–364.
7. Gata4 is necessary for normal pulmonary lobar development / Ackerman K.G. [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2007. – № 36. – P. 391–397.
8. Mills S.E. *Histology for Pathologists* / S.E. Mills. – Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 1280 p.
9. Predictors of survival in congenital diaphragmatic hernia patients requiring extracorporeal membrane oxygenation: CNMC 15-year experience / S.B. Hoffman [et al.] // *J. Perinatol.* – 2010. – № 30. – P. 546–552.

Рецензенты:

Алексеев В.В., д.б.н., профессор, декан факультета естественнонаучного образования ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», г. Чебоксары.

Малышев И.И., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, патологической анатомии с клинической патологической анатомией и судебной медицины ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.