

## АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕГКИХ И ДИАФРАГМЫ ПРИ ЛОЖНОЙ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ВРОЖДЕННОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕ

Аврелькина Е.В.

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

На основании анализа архивного и аутопсийного секционного материала впервые для практикующих патологов предложен универсальный алгоритм патоморфологического исследования легких и диафрагмы у плодов и новорожденных 20-40 недель гестации с ложной левосторонней врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ). Алгоритм предусматривает изучение органов на всех уровнях структурной организации, от организменного до субклеточного, и включает топографию точек забора материала, характеристику вариантов грыж в зависимости от локализации грыжевых ворот; оценку смещения внутренних органов; диагностику сочетанных пороков. Предложено комплексное морфологическое исследование легких и диафрагмы с использованием окраски гематоксилином и эозином, по Ван Гизону – Вейгерту, морфометрии и определением экспрессии IGF-1 и EGF. Указаны ключевые моменты патоморфологического исследования легких и диафрагмы при ВДГ, на которые необходимо обратить внимание при макро- и микроскопическом исследовании. Даны рекомендации по кодированию основного заболевания в медицинской справке о смерти в случае изолированной ложной левосторонней ВДГ.

Ключевые слова: диафрагма, легкие, новорожденные, ложная левосторонняя врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ)

## THE STUDY OF THE LUNGS AND DIAPHRAGM IN THE FALSE LEFT-SIDE CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA

Avrelkina E.V.

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

Based on the analysis of archival autopsy and sectioned material for the first time for practicing pathologists proposed universal algorithm Pathological examination of the lungs and diaphragm in fetuses and neonates of 20-40 weeks' gestation with the false left-sided congenital diaphragmatic hernia (CDH). The algorithm involves the examination of organs at all levels of structural organization, from subcellular to the organismic, and includes topography points fence material characterization hernias options depending on the localization of hernial ring; Bias of the internal organs; diagnosis of associated malformations. Proposed a comprehensive morphological study of the lungs and the diaphragm using H & E stain, Van Gieson on-Weigert, morphometry and the expression of IGF-1 and EGF. Indicate the main key points Pathological examination of the lungs and diaphragm in CDH, which need to be addressed at the macro- and microscopic examination. Recommendations are given for the coding of the underlying disease in the medical certificate of death in the case of an isolated false left-sided congenital diaphragmatic hernia.

Keywords: diaphragm, lungs, newborns, the false left-sided congenital diaphragmatic hernia (CDH)

Частота ВДГ составляет 1 случай на 2000-4000 родов, или 8% от всех врожденных аномалий [10]. Левосторонняя ложная ВДГ является самым частым вариантом врожденных грыж диафрагмы, составляя 80-90% случаев дефектов диафрагмы [8]. В 30% случаев такие дети рождаются мертвыми, а 35-70% умирают после рождения до поступления в отделение хирургии новорожденных [6]. Смерть новорожденных часто связана с гипоплазией легких и гипертензией в малом круге кровообращения [10]. Необходимо заметить, что диагностика ВДГ при аутопсии не вызывает затруднений. Однако на основе анализа протоколов

патологоанатомических исследований детей с ВДГ из нескольких медицинских учреждений России с 1999 по 2013 г. сделан вывод, что подходы к описанию порока диафрагмы существенно отличаются у разных авторов. Поскольку не существует единого алгоритма патоморфологической диагностики ВДГ, имеющиеся данные зачастую несопоставимы между собой. Немногочисленные публикации о ВДГ для патологоанатомов недостаточно информативны, поскольку носят описательный характер частных случаев ВДГ. Сведения о структурных изменениях в диафрагме при ВДГ часто отсутствуют.

**Цель** – разработать унифицированный алгоритм исследования плодов и новорожденных 20-40 недель гестации с ложной левосторонней ВДГ для формирования единого подхода к оценке патоморфологических изменений в диафрагме и лёгких.

#### **Материалы и методы исследования**

Проанализированы протоколы аутопсий и результаты морфологического исследования фрагментов легких и диафрагмы плодов и новорожденных 20-40 недель гестации в патологоанатомических отделениях ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава РФ, БУ «Республиканское патологоанатомическое бюро» МЗ и СР ЧР и МУЗ «Клиническая больница им. В.Н. Соловьева» г. Ярославля.

Собранный материал распределён в две группы. Группу сравнения составили 45 плодов и новорожденных 20-40 недель гестации без врожденных пороков развития. Основную группу составили 68 плодов и новорожденных 20-40 недель с ВДГ. Из них 25 случаев – это текущий аутопсийный материал, 43 случая извлечены из архивов. Сроки изучения ВДГ у плодов с 20-ой недели гестации не случайны, поскольку ультразвуковая верификация дефектов диафрагмы возможна с 20-ой недели внутриутробного развития. Среди 68 ВДГ в 57,35% (39) встретились левосторонние ложные грыжи, в 22,06% (15) - истинные правосторонние. В равном проценте случаев (4,41% - 4 сл.) выявлены правосторонние ложные и левосторонние истинные диафрагмальные грыжи. По два случая среди ВДГ встретились грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, двусторонняя аплазия и релаксация перегородки, составившие 2,94%.

Распределение по подгруппам для изучения диафрагмы при ВДГ основано на изменениях сосудисто-стромального и мышечного компонентов в диафрагме группы сравнения [4]: 20-24 недели (I подгруппа), 25-28 недель (II подгруппа), 29-32 недели (III подгруппа), 33-40 недель (IV подгруппа). Принцип деления на подгруппы – литературные сведения о стадиях внутриутробного формирования легких [5, 9]: I подгруппа – 20-24 недели гестации, II подгруппа – 25-27 недель, III подгруппа – 28-40 недель.

Для исследования использован широкий спектр методов: антропометрия и визуальное исследование плодов и новорожденных, органометрия легких, макроскопическая

характеристика легких и диафрагмы, гистологическое исследование органов с использованием окраски гематоксилином и эозином, по Ван Гизону – Вейгерту, морфометрия, иммуногистохимический метод.

### **Результаты исследования**

Алгоритм исследования диафрагмы у новорожденных с ВДГ включает следующие позиции.

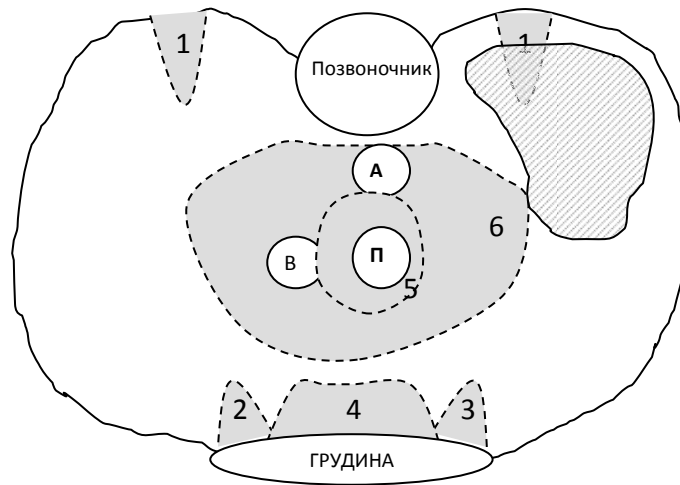
1. Антропометрия новорожденных (масса, длина, окружности живота и груди на момент аутопсии). В результате исследования установлено, что по антропометрическим параметрам новорожденные основной группы не отличаются от новорожденных группы сравнения.

2. Визуальный осмотр новорожденного с целью диагностики и описания стигм дисэмбриогенеза, асимметрии грудной и брюшной полостей, пороков развития костно-мышечной и других систем, локализации сердца относительно передней срединной линии тела. В основной группе в 61,5% выявлено сочетание ВДГ с аномалиями других органов и систем, а также с множественными (более 7) стигмами дисэмбриогенеза. Из 39 плодов и новорожденных с врожденной левосторонней ложной грыжей у 26 (66,67%) диагностирована асимметрия правой и левой половин грудной клетки, сочетающаяся с деформацией и диспропорцией грудины, ребер и позвоночного столба. В отличие от группы сравнения 2/3 сердца при ВДГ находятся правее *linea mediana anterior* (95,56%). При ВДГ в левой плевральной полости в 100% случаев располагались органы брюшной полости, занимая 1/4 - 4/5 объема. В основной группе в 100% нарушен II поворот кишечника.

3. Макроскопическое описание неизменной части диафрагмы (цвет, консистенция, патологические очаги). Интактная часть диафрагмы при ВДГ представляет собой плотно-эластичный, серый, гладкий, блестящий лоскут.

4. Макроскопическое описание измененной части диафрагмы с оценкой локализации в зоне дефекта или плевральной полости органов брюшной полости; соотношения доли плевральной полости, выполненной лёгкими, к доле плевральной полости, выполненной внутренними органами.

Для определения размеров грыжевых ворот и локализации дефекта предложена схема, отражающая топографию диафрагмальных грыж (рисунок).



Схематическое отображение локализации и размеров диафрагмального дефекта

 - локализация и размеры имеющегося диафрагмального дефекта,

П - пищевод,

А - аорта,

В - нижняя полая вена.

#### Топографические зоны образования диафрагмальных грыж:

- 1 - пояснично-реберные треугольники (треугольник Богдалека),
- 2 – правый грудино-реберный треугольник (щель Морганьи),
- 3 – левый грудино-реберный треугольник (щель Лоррея),
- 4 – локализация ретростернальных грыж,
- 5 – локализация грыжи пищеводного отверстия диафрагмы,
- 6 – локализация френоперикардальных грыж.

В результате исследования установлено, что дефект диафрагмы составляет от 1/3 до 9/10 площади органа, с локализацией в заднелатеральных отделах (грыжа Богдалека). При большом дефекте левая половина диафрагмы полностью отсутствует либо представляет собой полосу фиброзно-мышечной ткани, расположенной по передней/переднебоковой поверхности грудной полости. По краю дефекта диафрагма плотная, утолщенная, в виде валика.

5. Визуальное исследование и органометрия легких. При этом оценивали:

- локализацию легких в плевральных полостях;
- объём, занимаемый легкими, на стороне дефекта и противоположной стороне;
- количество долей в каждом из легких;
- макроскопические изменения: цвет с поверхности и на разрезе, консистенция, дисциркуляторные изменения, патологические очаги;
- массу легких.

Легкие в основной группе занимали 2/3 - 1/10 объема плевральной полости. Цвет легких с поверхности и на разрезе отражает степень дисциркуляторных изменений. Органометрические параметры легких у плодов/новорожденных основной группы в 20-40 недель подтверждают существование двусторонней простой гипоплазии легких. При визуальном осмотре диагностированы нарушения лобуляции и аплазия легких, чаще на стороне грыжи (56,41% - слева и 30,76% - справа), как признаки первичной гипоплазии легких.

6. Иссечение материала на гистологическое, морфометрическое, иммуногистохимическое исследование. При ложной односторонней ВДГ для исследования диафрагмы иссекали следующие зоны:

- участки из интактных зон диафрагмы (грудинная, правая реберная, поясничная) размером 0,5x1,0 см, отступя 0,5 см от края органа;
- со стороны дефекта - оставшиеся фрагменты диафрагмы 0,5x1,0 см, расположенные по краю грыжевого дефекта (вороты грыжи).

Для морфологического исследования легких иссекали по одному фрагменту 1,0x1,0x1,0 см из прикорневой зоны симметричных участков передних бронхолегочных сегментов верхних долей правого и левого легких.

#### 7. Гистологическое исследование легких и диафрагмы при ВДГ.

В легких рекомендуется оценить бронхиальное дерево, включая число генераций и состояние стенки бронха (гипоплазию хрящевых пластинок, диспропорцию слоев стенки), наличие междолькового, межальвеолярного и перибронхиального склероза, толщину межальвеолярных перегородок, удельный объем функционирующих участков паренхимы и ателектазов, состояние стенки сосудов, особенно ветвей микроциркуляторного русла, выраженность дисциркуляторных изменений и кровоизлияний.

В диафрагме при ВДГ оценивали признаки дисплазии (нарушение соотношения мышечного и стромально-сосудистого компонентов, эктопию гиалинового хряща, очаги липоматоза), особенности строения сосудов. В остатках диафрагмы у ворот грыжи имеет значение наличие/отсутствие и состояние мышечных волокон.

Во фрагментах диафрагмы на стороне грыжевого дефекта у плодов 20-40 недель при обзорной микроскопии и при окраске по Ван Гизону – Вейгерту в 71,8% случаев диагностирована агенезия и в 28,2% - атрофия и гипотрофия мышечных волокон на фоне диффузного склероза [2]. В контралатеральной части диафрагмы с 29-й недели гестации доказана гипертрофия миоцитов, подтвержденная морфометрией.

В легких 20-40 недель гестации при ВДГ не сохраняется стадийность развития легких, типичная для группы сравнения. При морфометрии обзорных препаратов выявлено, что для

легких характерны разной степени выраженности гипоплазия респираторных отделов паренхимы, первичные ателектазы, утолщение межальвеолярных перегородок и изменение соотношения слоев стенки бронхов [1]. При окраске по Ван Гизону–Вейгерту отмечалось нарушение дифференцировки сосудов микроциркуляторного русла с 20-24 недель. Периваскулярный склероз выявлен морфометрически с 25-27 недель. Стеноз артерий отмечался с 28 недель гестации при гистостереометрии [3].

Для диагностики задержки развития легких у плодов и новорожденных 22-40 недель гестации при ВДГ предлагаем иммуногистохимическим методом оценить индекс экспрессии эпидермального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста I в бронхиальном эпителии. При значении соотношения EGF/IGF-1 более 1,0 диагностируют морфофункциональную зрелость легких, а при значении менее 1,0 - задержку развития структур легких (патент на изобретение РФ №2 516 889).

### **Обсуждение полученных результатов**

Важно заметить, что гипоплазия легких при ложной левосторонней врожденной диафрагмальной грыже у доношенных новорожденных имеет смешанное происхождение [1]. Макроскопическими признаками первичной гипоплазии легких являются дефекты лобуляции (71,79%) и аплазия одного из легких (5,12%), при этом гистологическим критерием является дисплазия легких. Несмотря на отсутствие в доступной литературе определенных морфологических критериев отличия первичной и вторичной гипоплазии легких по завершении работы определен один из критериев. Нарушение лобуляции правого, контрлатерального к грыжевому дефекту легкого, и/или аплазия одного из легких служат критерием самостоятельной, т.е. первичной, не комбинированной с ВДГ, аномалии развития органа. Обозначенный критерий совпадает с ранее предложенным в одной из экспериментальных работ [7]. Обоснованием для предложенного критерия является тератогенный терминационный период (ТТП), который при аплазии легкого составляет период до 5-й недели внутриутробного развития плода, для гипоплазии долей – 5-6-я недели. Указанные сроки опережают ТТП порока диафрагмы, т.е. период закрытия плевроперитонеальных каналов, продолжающийся до 8-й недели эмбриогенеза.

Признаками вторичной гипоплазии легких является диспропорция между бронхиальным деревом и паренхимой легких, междольковый склероз, гипоплазия сосудов микроциркуляторного русла. В результате текущего исследования доказано формирование верхних дыхательных путей к 20-й неделе гестации, что подтверждается литературными данными [5, 9]. В ряде случаев при ВДГ наблюдалось преобладание структур бронхов в срезе с гипоплазией преимущественно респираторных отделов паренхимы, поскольку ацинус формируется позднее структур дыхательных путей [5, 9].

Исходя из ранее сказанного, предлагаются следующие варианты кодирования основной причины летального исхода при изолированной ВДГ в медицинской справке о смерти. При наличии признаков первичной гипоплазии легких и изолированной ВДГ предлагаем использовать шифр Q 89.8 (множественные врожденные пороки развития) по МКБ-10. В случае вторичной (компрессионной) простой гипоплазии легких при ВДГ рекомендуется использовать код Q79.0 (врожденная диафрагмальная грыжа).

### **Заключение**

Впервые разработан алгоритм исследования легких и диафрагмы на всех уровнях структурной организации – от организменного до субклеточного, включающий топографию точек забора материала, характеристику вариантов грыж в зависимости от локализации грыжевых ворот; оценку смещения внутренних органов; диагностику сочетанных пороков; комплексное морфологическое исследование легких и диафрагмы.

Структурные гистологические особенности остатков диафрагмы у грыжевых ворот могут быть полезны при пластике диафрагмы, поскольку основным методом лечения ВДГ остается хирургический [6]. Всесторонняя оценка патоморфологии легких при ложной левосторонней ВДГ будет способствовать объективизации заключений практикующих врачей-патологоанатомов.

### **Список литературы**

1. Аврелькина Е.В. Критерии первичной/вторичной гипоплазии легких при ложной левосторонней врожденной диафрагмальной грыже [Электронный ресурс] / Е.В. Аврелькина, Л.П. Перетятко, Л.И. Герасимова // электронный научный журнал "Современные проблемы науки и образования". – 2014. - № 4: сайт - URL: <http://www.science-education.ru/118-14193> (дата обращения 31.10.2014)
2. Аврелькина Е.В. Морфологические особенности грудобрюшной перегородки при врожденной диафрагмальной грыже / Е.В. Аврелькина, Л.П. Перетятко // Вестник ЧГПУ им. И.Я. Яковлева. – 2012. - № 2(74). - С. 3-8.
3. Аврелькина Е.В. Особенности строения сосудов легких доношенных детей с врожденной диафрагмальной грыжей / Е.В. Аврелькина, Л.П. Перетятко // Вестник РГМУ. – 2013. - № 2. - С. 119-122.
4. Аврелькина Е.В. Формирование структурных компонентов диафрагмы у плодов и новорожденных 20-40 недель гестации / Е.В. Аврелькина, Л.П. Перетятко // Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (г. Курск, 1-2 марта 2013 г.), Т. I. - Курск, 2013. – С. 28-32.

5. Перетятко Л.П. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела / Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида, Е.В. Проценко. - Иваново: Иваново, 2005. - С. 136-144.
6. Congenital diaphragmatic hernia, etiology and management, a 10-year analysis of a single center / C. Beck [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. - 2008. – 277 (1). - P. 55-63.
7. Fog2 Is Required for Normal Diaphragm and Lung Development in Mice and Humans / K.G. Ackerman [et al.] // PLoS Genet. - 2005. – 1 (1). - P. 58-65.
8. Hamrick S.E. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia and pulmonary sequestration complicated by postnatal diagnosis of transposition of the great arteries / S.E. Hamrick, M.M. Brook, D.L. Farmer // Fetal diagnosis and therapy. - 2004. – 19 (1). - P. 40-42.
9. Mills S.E. Histology for Pathologists. - 3rd Edition / S.E. Mills. - Philadelphia: Lippincott W&W, 2007. - P.474.
10. Teratogen-Induced, Dietary and Genetic Models of Congenital Diaphragmatic Hernia Share a Common Mechanism of Pathogenesis / R.D. Clugston , [et al.]// American Journal of Pathology. - 2006. – 169 (5). - P. 1541-1549.

**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.