

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИАЛИНОВЫХ
МЕМБРАН У ДЕТЕЙ****Р. И. Исроилов¹, О. А. Мирзабекова²**¹Республиканский патологоанатомический научный центр, Ташкент,²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** младенец, преждевременные роды, легкое, альвеолы, гиалиновая мембрана, морфология.**Таянч сўзлар:** гўдак, эрта туғилиш, ўпка, альвеолалар, гиалин мембрана, морфология.**Key words:** infant, premature birth, lung, alveoli, hyaline membrane, morphology.

Цель исследования: изучение морфологических и морфометрических показателей гиалиново-мембранного заболевания у недоношенных детей. Материалы и методы. Материал получен по результатам клинико-anamnestического анализа и легочной ткани недоношенных детей в возрасте 22–37 недель. Заключение: Результаты показывают, что незрелость легочной ткани, нарушения кровообращения и повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия играют важную роль в развитии болезни гиалиновой мембраны в легких у недоношенных детей. Результаты морфометрических исследований показали, что только 1/3 легких младенцев, рожденных в возрасте 22–27 недель, имела воздух в альвеолах, толщина альвеолярной интерстициальной ткани, эпителий альвеол был относительно большим, и в результате образовывались гиалиновые мембраны, которые состояли из относительно тонких волокон. У групп детей умерших на 28–32 и 33–37 неделях наблюдали расширение области, занимаемой воздушно-капельным путем в легких младенца, истончение интерстициальной ткани и утолщение гиалиновых мембран по сравнению с группой более ранних сроков. Вывод. Поражение легочной ткани, нарушения кровообращения и повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия играют важную роль в развитии болезни гиалиновой мембраны в легких у недоношенных детей.

БОЛАЛАРДА ГИАЛИН МЕМБРАНАЛАРИНИНГ МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**Р. И. Исроилов¹, О. А. Мирзабекова²**¹Республика патологик анатомия маркази, Тошкент,²Тошкент тиббиёт Академияси, Тошкент, Ўзбекистон

Ишнинг мақсади: эрта ёшдаги чақалоқлар ўпкасида БГМ натижасида ривожланаётган морфологик ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш. Материал ва усуллар: 22–37 ҳафталик эрта туғилган чақалоқларнинг клиник ва анамнестик таҳлиллари ва ўпка тўқималарининг натижалари асосида олинган. Натижа: ўпка тўқимасининг имматурияси, қон айланишининг бузилиши ва альвеоляр ва бронхиал эпителийнинг шикастланиши эрта чақалоқларнинг ўпкасида гиалин мембранаси касаллигининг ривожланишида муҳим ўрин ўйнайди. Морфометрик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, 22–27 ҳафтада туғилган чақалоқлар ўпкасининг фақат 1/3 қисми алвеолаларда ҳаво билан тўлган, интерстициал тўқима ва алвеолалар эпителийси нисбатан қалинлашган ва назик толалардан иборат гиалин мембраналар ҳосил бўлган. 28–32 ва 33–37 ҳафталаарида вафот этган чақалоқлар ўпкасида ҳаводаги томчилари билан банд бўлган майдоннинг кенгайиши, интерстициал тўқималарнинг ва гиалин мембраналарининг олдинги гуруҳига нисбатан қалинлашиши кузатилди. Хулоса: Ўпка тўқималарининг шикастланиши, қон айланишининг бузилиши ва альвеоляр ва бронхиал эпителийнинг шикастланиши эрта туғилган чақалоқлар ўпкасида гиалин мембранаси касаллигининг ривожланишида муҳим ўрин ўйнайди.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HYALINE MEMBRANE DISEASE IN CHILDREN**R. I. Israilov¹, O. A. Mirzabekova²**¹Republican Center of Pathological Anatomy, Tashkent,²Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

The purpose of the study: to study the morphological and morphometric parameters of hyaline membrane disease in premature infants. Materials and methods. The material was obtained based on the results of clinical and anamnesic analysis and lung tissue of premature infants aged 22–37 weeks. Conclusion: The results show that immaturity of the lung tissue, circulatory disorders and damage to the alveolar and bronchial epithelium play an important role in the development of hyaline membrane disease in the lungs of premature infants. The results of morphometric studies showed that only 1/3 of the lungs of infants born at the age of 22–27 weeks had air in the alveoli, the thickness of the alveolar interstitial tissue, the epithelium of the alveoli was relatively large, and as a result hyaline membranes were formed, which consisted of relatively thin fibers. In groups of children who died at 28–32 and 33–37 weeks, an expansion of the area occupied by airborne droplets in the infant's lungs, thinning of interstitial tissue and thickening of hyaline membranes were observed compared to the group of earlier terms. Conclusion. Lung tissue damage, circulatory disorders and damage to the alveolar and bronchial epithelium play an important role in the development of hyaline membrane disease in the lungs of premature infants.

Согласно критериям, принятым Всемирной организацией здравоохранения в 1970 году, нижним пределом живорождения является 22 неделя беременности, когда плод весит 500 граммов и имеет длину тела 25 см [3]. В результате количество преждевременных родов не уменьшилось, несмотря на меры, принятые по усилению дородовой профилактики для улучшения беременности [1,2]. В отделении интенсивной терапии новорожденных появился новый тип контингента - группа младенцев с крайне низкой массой тела. Хорошо известно, что чем ниже масса тела, тем выше частота заболеваний, в том числе повышенная частота болезни гиалиновых мембран (БГМ) [5]. Однако была разработана антенатальная профилактика БГМ, но заболеваемость и смертность остаются высокими [6].

Кроме того, результаты современных технологических мероприятий, в том числе: высокоинтенсивная искусственная вентиляция легких, применение экзогенных сурфактантов, привели к изменению симптомов БГМ. На сегодняшний день в лечении БГМ используются инвазивные и неинвазивные методы, в том числе повышение положительного давления в дыхательных путях, введение эндогенных сурфактантов [7,8]. Однако исследований, посвященных морфологическому и морфометрическому исследованию легких умерших от БГМ, до сих пор нет.

Целью исследования было определение специфики морфологических изменений, развивающихся в результате БГМ в легких недоношенных детей.

Материалы и методы. В качестве материала получены данные вскрытия 52 недоношенных новорожденных различной степени тяжести и младенцев, умерших от легочной недостаточности. Первоначально были проанализированы истории болезни младенцев и протокол вскрытия. Недоношенные дети были разделены на следующие группы по неделям гестации: 1-я группа - 12 (23,1%) в возрасте 22-27 недель; 2 группа - 18 человек в возрасте 28-32 недель (34,6%); 3-я группа - 22 ребенка, родившихся в возрасте 33–37 недель (42,3%) и умерших от легочной недостаточности (таблица №1). Из них группа 1, т.е. младенцы, родившиеся в возрасте 22–27 недель, которые были глубоко недоношенными, имели очень низкую массу тела и умерли примерно через 1 час после рождения, была взята в качестве контрольной группы. Цель заключалась в выявлении первых морфологических изменений в легких этой группы детей грудного возраста, приводящих к формированию БГМ. Основной причиной смерти в этой группе была послеродовая асфиксия. Во всех случаях выявлено наличие у матери пренатальных и интранатальных факторов риска, наличие патологий со стороны плаценты и пуповины. Антропометрические показатели обследованных новорожденных приведены в Таблице 1.

Таблица 1.

Антропометрические показатели недоношенных детей, М±m.

№	Группа недоношенных детей	Кол-во	Время гестации	Вес тела, г	Рост, см
1	22-27-неделя	12	25,2±0,4	654±24,3	29,5±1,6
2	28-32-неделя	18	29,8±0,6*	1067±84,7*	38,4±4,6*
3	33-37-неделя	22	35,3±0,7**	1986±124,6**	43,2±8,5**

Примечание: * - $P \leq 0,05$ – Разница в сроке беременности, массе тела и росте в группе 2 относительно группы 1.

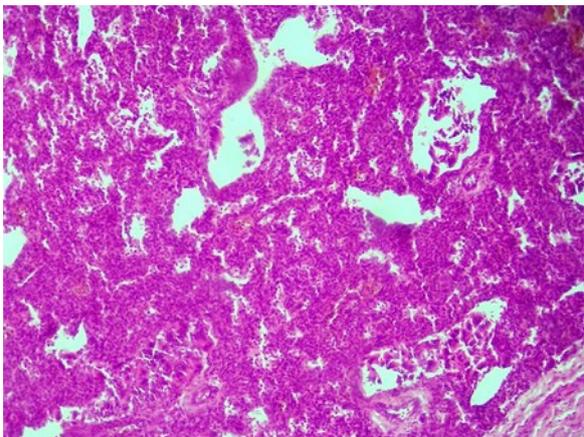
** - $P \leq 0,05$ – Разница в сроке беременности, массе тела и росте в группе 3 относительно группы 1.

Результаты клинико-анамнестического анализа показали, что наиболее короткоживущая и обостренная сердечная недостаточность как причина смерти наблюдалась у детей первой группы, а относительно длительная - в третьей группе.

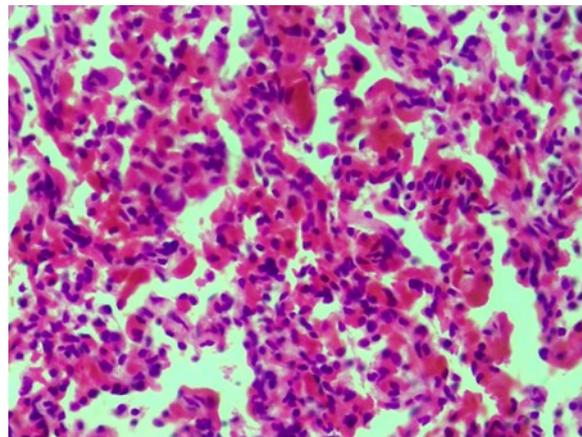
Для гистологического исследования были получены фрагменты из разных областей обоих легких при патологической анатомии. Макроскопический вид легкого оценивали, исследуя его внешний вид во время вскрытия. Фрагменты легких затвердевали в 10% нейтра-

лизованном формалине, пропускали через спирты и настаивали в парафине. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, ШИК-реакцией и методами Ван-Гизона. Были выполнены следующие морфометрические расчеты: 1) процент площади альвеол, куда поступает воздух, по отношению к общей площади легкого 2) измерение в поле зрения альвеолы, имеющие железистую оболочку. 3) измерение толщины гиалиновой мембраны. 4) измерение высоты альвеолярного эпителия. 5) измерение толщины интерстициальной альвеолярной ткани. Каждый показатель рассчитывался 10 раз, и рассчитывались средний показатель и среднеквадратичная ошибка. Статистическая обработка количественных показателей проводилась методами описательной и вариационной статистики, разница между показателями определялась на уровне достоверности $R \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что состояние новорожденных контрольной группы 1 при рождении было очень тяжелым, с глубоким отсутствием морфофункционального статуса, тяжелой сердечной и дыхательной недостаточностью. Макроскопическое состояние легких соответствовало сроку беременности. Гистологическое исследование показало, что в большинстве случаев эпителий альвеолярной ткани этой группы новорожденных был крупным, а их ядра были окрашены нормохромом округлой формы. Однако в некоторых случаях альвеолярный эпителий был поврежден, а ядро деформировано. В некоторых областях легкого было обнаружено, что небольшое количество альвеол, расширенных за счет поступления воздуха, приобрело округлую форму, в результате чего эпителий альвеоцитов уплощался и удлинялся по форме. Остальные альвеолы почти не открываются, в виде различных отверстий и трещин, стенка их интерстиции толстая и имеет многоклеточное строение за счет скопления тканей-клеток из воздуха (рис.1). Капилляры в интерстициальной альвеолярной ткани слегка расширены, заполнены кровью, в некоторых местах кровь обнаруживается без диапедеза (рис. 2).



*Рис 1. Ребенок родился в 25 недель.
Большинство альвеол не открываются.
Снимок: Г-Э. Масштаб: 10x10.*



*Рис 2. Фрагмент рисунка 1.
Капилляры полны, есть кровотечение.
Снимок: Г-Э. Масштаб: 10x40.*

Морфометрические измерения показали, что площадь воздушно-индуцированных альвеол в группе 1 составила $28,5 \pm 3,6\%$ от общей площади. Среднее количество альвеол, содержащих гиалиновые мембраны, в полости микроскопа составило $5,8 \pm 1,4$. Высота альвеоцитов в среднем составляла $9,34 \pm 3,4$ мкм, при этом размер альвеоцитов составлял от 2,4 до 14,8 мкм. В этой группе толщина альвеолярного интерстициального барьера составляла в среднем $32,3 \pm 5,2$ мкм, из которых самый тонкий составлял 9,6 мкм, а самый толстый - 54,2 мкм. Наличие гиалиновых мембран обнаружено в 22,8% легких первой группы детей раннего возраста. Было замечено, что волокна гиалиновой мембраны разной толщины в некоторых местах растекаются в виде решетки. Измерения толщины гиалиновой мембраны показали в среднем $9,6 \pm 2,7$ мкм (таблица 2) с разницей в толщине 2,6 мкм для самой тонкой области и 16,8 мкм для самой толстой области. По результатам клинично-анамнестического анализа в группе 1 в качестве факторов, приводящих к заболеванию гиалиновой мембраны,

Таблица 2.

Морфометрические показатели болезни гиалиновой мембраны (M±m).

№	Обследуемые показатели	Группа-1	Группа-2	Группа-3
1	Площадь альвеол, куда входит воздух (по отношению к общей площади) в %	28,5±3,6	48,7±6,2*	78,4±8,5**
2	Высота альвеолярного эпителия, мкм	9,34±3,4	7,18±3,6*	6,15±2,4**
3	Расстояние между альвеолами. Толщина ткани, мкм	32,3±5,2	25,3±3,2*	18,3±2,3**
4	Количество альвеол с гиалиновой мембраной	5,8±1,4	7,8±1,4*	6,9±1,3**
5	Толщина гиалиновой мембраны, мкм	9,6±2,7	11,6±2,8*	12,7±3,6**

Примечание: * - $P \leq 0,01$ – степень достоверности показателей второй группы относительно первой группы.

** - $P \leq 0,01$ – степень достоверности показателей третьей группы относительно первой группы

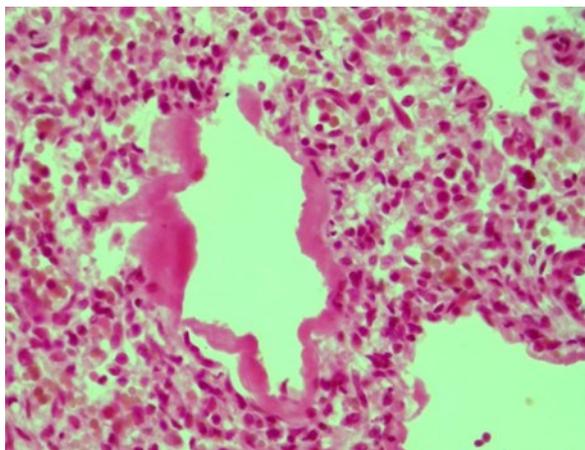
было выявлено наличие интранатальной асфиксии, опухолей головного мозга и оболочек, кровоизлияния у большинства новорожденных.

Во второй группе 3 недоношенных ребенка умерли в течение первых 6 часов после рождения, 6 (33,3%) между 12 и 24 часами, 5 (27,7%) через 72 часа и еще 4 (22,2%) через 120 часов после рождения. Гиалиновые мембраны с однородной структурой обнаруживаются в некоторых областях легких у 3 младенцев, умерших в течение 6 часов после рождения. Было замечено, что альвеолы с гиалиновой мембраной в полости расположены преимущественно в перибронхиальной области. Было обнаружено, что гиалиновые мембраны имеют кольцевую структуру и альвеолы плотно прилегают к внутренней поверхности. Помимо гиалиновых мембран, в альвеолярной полости были обнаружены фрагменты околоплодных вод, мекониевые тельца и материнские эритроциты. У младенцев, умерших между 12 и 24 часами после рождения, были обнаружены гиалиновые мембраны в большинстве участков легочной ткани и относительно небольшая альвеолярная полость. Замечено, что большинство альвеол расширены, в их полости присутствуют гиалиновые мембраны в виде темно-пурпурного песочно-песчаного цвета. В неморщинистых альвеолах отсутствуют гиалиновые мембраны. В стенке альвеол реакция на гиалиновые мембраны оказалась недостаточно развитой.

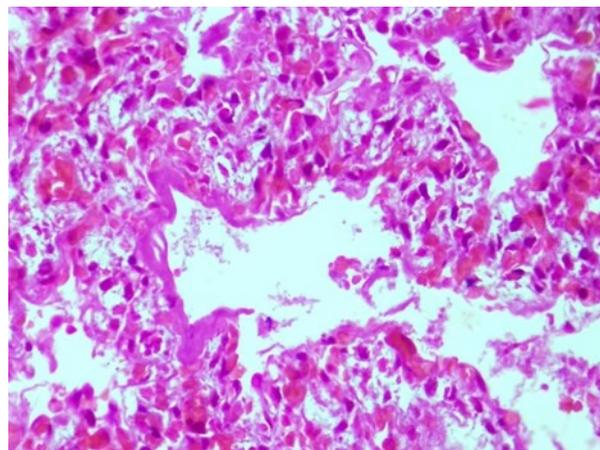
Альвеолы легких младенцев, которые умирают в течение 72 часов после рождения, имеют разные размеры, а некоторые из них имеют гиалиновые мембраны. При этом форма альвеол треугольная, удлинённая, звездчатая, в их полости, помимо гиалиновых мембран, выявляются амниотический эпителий, фибриноподобная масса и сегментированные ядерные лейкоциты. Наблюдается появление очагов дисталектазы вокруг кровеносных сосудов и бронхиол, кровеносные сосуды расширяются, интерстициальная ткань и альвеолярная полость становятся серозными.

У младенцев, умерших в течение 120 часов после рождения, большая часть участков альвеолярной ткани легких была заполнена воздухом, на некоторых участках появились расширенные эмфизематозные очаги, а гиалиновые мембраны в альвеолярной полости были разорваны и фрагментированы. В этой группе обнаруживается сильная реакция интерстициальной ткани на гиалиновые мембраны, т.е. лимфогистиоцитарная инфильтрация. В перибронхиальной и периваскулярной областях обнаруживаются небольшие очаги ателектазов и дисталектазов.

Морфометрические измерения легких второй группы новорожденных показали, что площадь воздушно-индуцированных альвеол составляла 48,7±6,2% от общей площади. Среднее количество альвеол с гиалиновыми мембранами в полости поля зрения микроскопа составило 7,8±1,4. Высота альвеоцитов в среднем составляла 7,18±3,6 мкм, при этом размер альвеоцитов составлял от 3,4 до 12,8 мкм (таблица 2). В этой группе толщина альвеолярного интерстициального барьера составляла в среднем 25,3±3,2 мкм, из которых самый тонкий составлял 6,6 мкм, а самый толстый - 42,4 мкм. У второй группы младенцев были обна-



*Рис. 3. Ребенок родился в 34 недели.
Толстая гиалиновая мембрана
в расширенных альвеолах.
Снимок: Г-Э. Масштаб: 10x40.*



*Рис. 4. Ребенок родился в 36 недель.
Альвеолы увеличены, фибробласты
разрастаются в интерстициальной ткани.
Снимок: Г-Э. Масштаб: 10x40.*

ружены гиалиновые мембраны в 27,8% легких. Было замечено, что волокна гиалиновой мембраны разной толщины в некоторых местах растекаются в виде решетки. Измерения толщины гиалиновой мембраны показали в среднем $11,6 \pm 2,8$ мкм, а разница в толщине составила 3,6 мкм для самой тонкой области и 21,8 мкм для самой толстой области.

В третьей группе было обнаружено, что 8 (36,3%) недоношенных детей умерли в течение 12–24 часов после рождения, 6 (27,3%) в течение 72 часов и еще 8 (36,3%) в течение 120 часов. У младенцев, умерших между 12 и 24 часами после рождения, были обнаружены гиалиновые мембраны в большинстве участков легочной ткани и они заполняли относительно увеличенную альвеолярную полость (рис. 3). В полости большинства альвеол обнаруживается присутствие мигрирующих альвеоцитов, сегментированных лейкоцитов, фрагментов клеток, бронхиального эпителия и лимфоцитов. Альвеолы легких младенцев, которые умерли в течение 72 часов после рождения, имеют разные размеры, а некоторые из них имеют гиалиновые мембраны. Утолщена альвеолярная интерстициальная ткань, в которой пролиферируют фибробласты и лимфоидные клетки (рис. 4). Бронхиальная полость расширена и содержит массу лейкоцитов, мигрировавшего эпителия и эритроцитов. У младенцев, умерших в течение 120 часов после рождения, большая часть участков альвеолярной ткани легких была заполнена воздухом, на некоторых участках появились расширенные эмфизематозные очаги, а гиалиновые мембраны в альвеолярной полости были разорваны и фрагментированы. В этой группе также обнаруживается сильная реакция интерстициальной ткани на гиалиновые мембраны, то есть лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Морфометрические измерения легких третьей группы новорожденных показали, что площадь воздухоиндуцированных альвеол составляет $78,4 \pm 8,5$ от общей площади. Среднее количество альвеол с гиалиновыми мембранами в одной полости микроскопа составило $6,9 \pm 1,3$. В этой группе толщина альвеолярного интерстициального барьера составляла в среднем $18,3 \pm 2,3$ мкм, из которых самый тонкий составлял 4,7 мкм, а самый толстый - 38,4 мкм. Измерения толщины гиалиновой мембраны показали в среднем $12,7 \pm 3,6$ мкм, а разница в толщине составила 5,6 мкм для самой тонкой области и 27,6 мкм для самой толстой области. Средняя высота альвеоцитов составляла $6,15 \pm 2,4$ мкм, размер альвеоцитов составлял от 5,2 до 14,8 мкм (таблица 2).

Заключение. Поражение легочной ткани, нарушения кровообращения и повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия играют важную роль в развитии болезни гиалиновой мембраны в легких у недоношенных детей. Большое значение имеет накопление амниотического эпителия, мекониевых телец, материнских эритроцитов в альвеолярной полости из-за интранатальной гипоксии и аспирации околоплодных вод у недоношенных детей из-за повреждения альвеолярного эпителия. Морфометрические исследования показали, что

только 1/3 легких младенцев, родившихся в возрасте 22-27 недель, содержала воздух в альвеолах, интерстициальная ткань альвеол была толще, чем в последующих группах, альвеолярный эпителий был относительно большим, а полученные гиалиновые мембраны были относительно большими. Во второй группе младенцев, умерших на сроке 28-32 недель, площадь, занимаемая альвеолами в легких, увеличилась вдвое, интерстициальная ткань стала тоньше ($25,3 \pm 3,2$), количество альвеоцитов уменьшилось, а образовавшиеся гиалиновые мембраны утолщились по сравнению с предыдущей группой. В третьей группе младенцев, умерших на сроке 33–37 недель, было отмечено, что площадь дыхательных альвеол в легких резко увеличилась и составила $78,4 \pm 8,5\%$ от общей площади легких. Установлено, что интерстициальная ткань также тоньше, альвеоциты меньше, гиалиновая мембрана, образующаяся в альвеолярной полости, толще, чем в других группах.

Использованная литература:

1. Байбарина Е. Н., Антонов А. Г., Ленюшкина А. А. Клинические рекомендации по уходу за новорожденными с экстремально низкой массой тела при рождении. Вопросы практической педиатрии 2006; 4 (1): 96—97.
2. Дементьева Г. М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного. Лекция для врачей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ; 2003. 6.
3. Дементьева Г. М., Рюмина И. И., Фролова М. И. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы. Педиатрия 2004; 3: 60—66.
4. Мостовой А. В. Профилактическое применение сурфактантов у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Интенсивная терапия — Неонатология 2006; 2: 38.
5. Перетятко Л. П., Кулида Л. В., Проценко Е. В. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. Иваново; 2005.
6. Синельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок, М.: ГЭОТАР_Медиа; 2006.
7. Greenough A., Milner A. D., Dimitrou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants (Cochrane Review). The Cochrane Library 2002; 1: Update Software, Oxford.
8. Stevens T. P., Blennow M., Soll R. F. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risks for respiratory distress syndrome. The Cochrane Library, Copyright 2005, The Cochrane Collaboration. Volume 1; 2005.