

## ИЗМЕНЕНИЯ ЛЁГКИХ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ГИАЛИНОВЫХ МЕМБРАН (клинико-морфологическое исследование)

А. М. Голубев<sup>1</sup>, С. А. Перепелица<sup>2</sup>, Е. Ф. Смердова<sup>3</sup>, В. В. Мороз<sup>1</sup>,  
Ю. М. Авакьян<sup>2</sup>, С. В. Качигурова<sup>2</sup>, В. Н. Яковцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ НИИ Общей реаниматологии РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГУЗ «Перинатальный центр Калининградской области», Калининград

<sup>3</sup> Детская областная больница, Калининград

### Pulmonary Changes in Preterm Neonates with Hyaline Membrane Disease (a Clinicomorphological Study)

A. M. Golubev<sup>1</sup>, S. A. Perepelitsa<sup>2</sup>, Ye. F. Smerdova<sup>3</sup>, V. V. Moroz<sup>1</sup>,  
Yu. M. Avakyan<sup>2</sup>, S. V. Kachigurova<sup>2</sup>, V. N. Yakovtsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Perinatal Center of the Kaliningrad Region, Kaliningrad

<sup>3</sup> Children's Regional Hospital, Kaliningrad

**Цель** — выявить морфологические изменения лёгких у недоношенных новорождённых с болезнью гиалиновых мембран (БГМ) при применении экзогенных сурфактантов и искусственной вентиляции. **Материал и методы.** Проведен анализ историй болезни и протоколов патологоанатомического исследования 90 недоношенных новорожденных, умерших от тяжёлой дыхательной недостаточности. Все новорождённые разделены на 4-е группы: 1-я группа — 20 (22,2%) детей, получивших в комплексной терапии БГМ экзогенный сурфактант «Куросурф»; 2-я группа — 19 (21,1%) детей с БГМ, получивших «Сурфактант БЛ»; 3-я группа — 25 (27,8%) детей, умерших от БГМ, которым лечение сурфактантами не проводилось; 4-я группа сравнения — 26 (28,9%) глубоконедоношенных новорождённых с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, умерших в течение 1-го часа жизни. Проводили гистологическое и морфометрическое исследование лёгких. **Результаты** исследования показали особенности течения болезни гиалиновых мембран при применении экзогенных сурфактантов и искусственной вентиляции лёгких. Факторами, способствующими развитию заболевания, являются: интранатальная аспирация околоплодных вод, интранатальная гипоксия плода. **Заключение.** Искусственная вентиляция лёгких и применение экзогенных сурфактантов не блокируют формирование гиалиновых мембран. Последние отличались по срокам формирования, форме и локализации. Выявлены различия клеточной реакции на гиалиновые мембраны у новорождённых, получивших экзогенные сурфактанты. Характерными морфологическими признаками заболевания для всех новорождённых, включённых в исследование, являются: повреждение альвеолярного и бронхиолярного эпителия, нарушения микроциркуляции. **Ключевые слова:** недоношенные новорождённые, болезнь гиалиновых мембран, экзогенные сурфактанты, искусственная вентиляция лёгких, гистология, морфометрия.

**Objective:** to reveal lung morphological changes in preterm neonatal infants with hyaline membrane disease (HMD) in the use of exogenous surfactants and artificial ventilation. **Materials and methods.** Case histories and autopsy protocols were analyzed in 90 preterm neonates who had died from severe respiratory failure. All the neonates were divided into 4 groups: 1) 20 (22.2%) infants who had received the exogenous surfactant Curosurf in the combined therapy of HMD; 2) 19 (21.1%) babies with HMD who had taken Surfactant BL; 3) 25 (27.8%) surfactant-untreated infants who had died from HMD; 4) 26 (28.9%) very preterm neonates with extremely low birth weight who had died within the first hour of life. The lungs were histologically and morphometrically examined. **Results.** The study demonstrated the specific course of HMD when exogenous surfactants and artificial ventilation were used. The contributors to the development of the disease are intranatal amniotic fluid aspiration and intranatal fetal hypoxia. **Conclusion.** Artificial ventilation and the use of exogenous surfactants do not block the generation of hyaline membranes. The latter differ in formation time, form, and location. The differences in a cell response to hyaline membranes were found in the neonatal infants receiving exogenous surfactants. The characteristic morphological signs of the disease for all the neonates enrolled in the study are alveolar and bronchial epithelial damages and microcirculatory disorders. **Key words:** preterm neonatal infants, hyaline membrane disease, exogenous surfactants, artificial ventilation, histology, morphometry.

Адрес для корреспонденции (Correspondence Address):

Перепелица Светлана Александровна  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

Характеристика недоношенных новорождённых,  $M \pm m$  ( $\sigma$ )

Группа новорожденных детей	Срок гестации	Масса тела, г	Рост, см	Продолжительность недели
Группа «Куросурф» ( $n=20$ )	29,2±0,6*,*** (2,8)	1413,8±114*,*** (509,7)	39,0±1,0*,***,# (4,3)	131,8±41,7## (186,3)
Группа «Сурфактант БЛ» ( $n=19$ )	31,7±0,7*,*** (2,96)	2071±147,1*,*** (641,4)	43±1,2*,***,# (5,1)	47±11,8## (51,3)
Группа «БГМ» ( $n=25$ )	27,0±0,5*,** (2,6)	1035±91*,** (454,9)	34,2±0,8*,# (4,1)	55,0±8,4## (41,8)
Группа сравнения ( $n=26$ )	24,3±0,3* (1,5)	692±30,4* (155,1)	30,5±0,5* (2,76)	28,9±1,68## (8,58)

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по массе тела, росту, сроку гестации у новорождённых группы сравнения по сравнению с группами «Куросурф», «Сурфактант БЛ», «БГМ»;

\*\* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по массе тела и сроку гестации в группах «Сурфактант БЛ» и «БГМ»;

\*\*\* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по массе тела, росту и сроку гестации в группах «Куросурф» и «Сурфактант БЛ»;

# –  $p < 0,005$  – достоверность различий в росте между группами новорождённых «Куросурф», «Сурфактант БЛ» и «БГМ»;

## –  $p < 0,005$  – достоверность различий летальности, по сравнению с группой сравнения.

Несмотря на меры антенатальной профилактики, современные методы пролонгирования беременности, количество преждевременных родов не уменьшается [1, 2]. Учитывая этот факт, Всемирная организация здравоохранения в 1970 году приняла новые критерии живорождения: нижняя граница живорождённости определена гестационным возрастом 22 недели, массой тела при рождении 500 грамм и длине тела 25 см [3]. В Российской Федерации действует Приказ-постановление Минздрава РФ и Госкомстата РФ 04.12.1992 г. № 318/190 «О переходе на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и мёртворождения» [4]. В результате, в отделениях реанимации новорождённых появился новый контингент новорожденных – дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Возросла заболеваемость болезнью гиалиновых мембран (БГМ), так как существует определённая закономерность в развитии заболевания: чем меньше гестационный возраст, тем выше риск развития БГМ [5]. Изучению БГМ уделяется большое внимание [6–10]. Разработаны меры антенатальной профилактики развития БГМ, однако, заболеваемость, смертность и инвалидность остаются высокими [11–13].

Кроме того, применение современных технологий: искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), в том числе и высокочастотной; использование экзогенных сурфактантов, с одной стороны, уменьшили смертность от БГМ, с другой – привели к изменению клинических признаков заболевания. В настоящее время научные работы, посвящённые БГМ, освещают применение различных режимов инвазивной и неинвазивной, высокочастотной ИВЛ, методику раннего применения постоянного положительного давления в дыхательных путях, профилактическое и лечебное введение эндогенных сурфактантов [14–22]. При этом отсутствуют работы, посвящённые морфологическому и морфометрическому исследованию лёгких детей, умерших от БГМ.

Цель проведённого исследования – выявить особенности морфологических изменений в лёгких у недо-

ношенных новорождённых с БГМ при применении экзогенных сурфактантов и искусственной вентиляции.

## Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни и протоколов патологоанатомического исследования 90 недоношенных новорожденных, умерших от тяжёлой дыхательной недостаточности. Лечение 84-х (93,3%) детей осуществлялось в условиях родильного дома, 6-и (6,7 %) – в реанимационном отделении Детской областной больницы. Все новорождённые разделены на 4 группы:

- Группа «Куросурф» – 20 (22,2%) детей, получивших в комплексной терапии БГМ экзогенный сурфактант «Куросурф»;
- группа «Сурфактант БЛ» – 19 (21,1%) детей, получивших «Сурфактант БЛ» в комплексной терапии заболевания;
- группа «БГМ» – 25 (27,8%) детей, умерших от БГМ, которым лечение сурфактантами не проводили;
- группа сравнения – 26 (28,9%) глубоконедоношенных новорождённых с экстремально низкой массой тела при рождении, умерших в течение 1-го часа жизни. Данная группа выделена с целью выявления наиболее ранних морфологических изменений (в том числе альвеолярного эпителия), предшествующих формированию гиалиновых мембран. Причиной смерти новорожденных детей этой группы являлась постнатальная асфиксия.

Во всех случаях имели место пренатальные и интранатальные факторы риска со стороны матери, патология плаценты и пуповины в различных сочетаниях. Антропометрические характеристики новорождённых исследуемых групп представлены в табл. 1.

В исследование включено 53 (58,8%) ребёнка с малым гестационным возрастом и с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. В группу сравнения вошли глубоконедоношенные новорождённые со сроками гестации от 22 до 27 недель и массой тела от 500 до 986 грамм. В группе «БГМ» 21 (84%) новорождённый имел ЭНМТ.

Минимальная продолжительность жизни отмечена в группе сравнения. У всех новорождённых этой группы летальный исход наступил в течение первого часа жизни при нарастающих явлениях лёгочно-сердечной недостаточности. Максимальная продолжительность жизни отмечена в группе «Куросурф». Введение «Куросурфа» осуществлялось однократно у 16 (80%) детей и двукратно у 4-х (20% минимальная доза «Куросурфа» составила 80 мг/кг, максимальная 240 мг/кг). Введение «Сурфактанта БЛ» [24]: 14 (73,7%) больных получили препарат однократно и 5 (26,3%) – двукратно. Минимальная доза

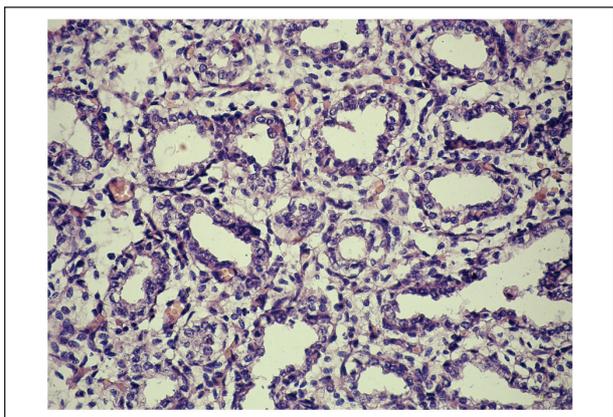


Рис. 1. Лёгкое ребёнка, умершего через 15 мин после рождения (группа сравнения). Срок гестации 25 недель. Альвеолярный эпителий высокий. В большинстве эпителиальных клеток ядра округлой формы, нормохромные. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

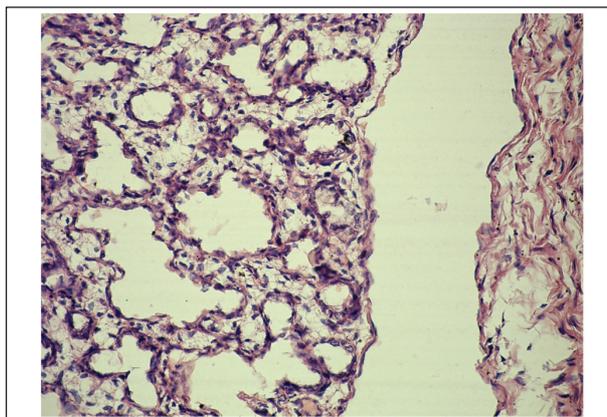


Рис. 2. Лёгкое ребёнка, умершего через 20 мин после рождения. Срок гестации 26 недель. Повреждение альвеолярного эпителия альвеолярный эпителий низкий, в большинстве клеток ядра не выявляются. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

введения «Сурфактанта БЛ» составила 62 мг/кг, максимальная — 225 мг/кг.

Для гистологического исследования кусочки лёгких брали из разных сегментов обоих лёгких во время патологоанатомического вскрытия. Состояние легких оценивалось визуально во время вскрытия. Кусочки лёгких фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, реактивом Шиффа, суданом, по Ван-Гизону. Выполнены следующие морфометрические исследования:

- 1) Определение процентного отношения площади воздушных альвеол к общей площади поля зрения. Подсчёт количества альвеол в поле зрения.
- 2) Подсчёт количества альвеол с гиалиновыми мембранами в поле зрения.
- 3) Измерение высоты альвеолярного эпителия.
- 4) Измерение толщины гиалиновых мембран.
- 5) Измерение толщины межальвеолярных перегородок.
- 6) Определение площади ядер и расчёт числа ядер на 1000 мкм<sup>2</sup>.

Проводили тридцать измерений в каждом случае. На основании полученных данных определялась величина средней арифметической и среднее квадратичное отклонение.

При статистической обработке полученных данных применяли методы дескриптивной и вариационной статистики, непараметрические методы оценки. Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В группе сравнения состояние всех новорождённых при рождении было крайне тяжёлым, обусловленным дыхательной и сердечной недостаточностью на фоне глубокой морфофункциональной незрелости. Строение лёгочной ткани соответствует гестационному возрасту и согласуется с данными ряда исследователей [25, 26]. У части новорожденных альвеолярный эпителий высокий, с округлыми нормохромными ядрами (рис. 1). В то же время у многих новорожденных детей альвеолярный эпителий с признаками повреждения, низкий, ядра эпителиальных клеток деформированы (рис. 2). Часть альвеол округлой формы с уплощенным альвеолярным эпителием. Встречаются также расширенные, воздушные альвеолы, с кубическим эпителием, в кото-

ром регистрировались дистрофические изменения: вакуолизация цитоплазмы, деформация ядер. Некоторые альвеол причудливой формы, другие имеют вид «виноградной грозди», с истонченными межальвеолярными перегородками. Мелкие альвеолы имеют вид песочных часов. В капиллярах межальвеолярных перегородок отмечается агрегация эритроцитов. Спавшиеся альвеолы выстланы крупным кубическим эпителием с гомогенной цитоплазмой, краевым расположением ядра. В аэрированных альвеолах эпителий значительно уплощен, ровным слоем располагается на собственной пластинке слизистой. Альвеолярные ходы сужены, во многих полях зрения не дифференцируются. Высота альвеолярного эпителия ( $M \pm \delta$ ) у новорождённых этой группы составляет  $10,25 \pm 4,4$  мкм, при этом величина показателя значительно варьирует от 1,0 до 16,3 мкм. У новорожденных с гестационным возрастом 23–24 недели высота эпителия составляет  $9,77 \pm 4,68$  мкм, а в сроке гестации 26–27 недель —  $11,6 \pm 3,22$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Просвет бронхов преимущественно звёздчатой формы, многие кистозно расширенные бронхиолы переходят в кистозно расширенные альвеолы, образуя полости причудливой формы. В таких образованиях отмечается пластинчатое слущивание эпителия. В расширенных бронхиолах эпителий сохранён, уплощен.

У данной группы новорожденных межальвеолярные перегородки утолщенные, рыхлые. Толщина межальвеолярных перегородок составляет  $25,5 \pm 4,0$  мкм. Количество ядер на 1000 мкм<sup>2</sup> —  $18,1 \pm 3,9$ .

Расширенные лимфатические сосуды беспорядочно разбросаны по септам, часто сливаются между собой в оптически пустые полости. Артерии с утолщенной стенкой, пристеночным расположением эритроцитов. В подавляющем большинстве случаев выявляется аспирация чешуек амниотелия, мекониальных телец, материнских эритроцитов (признаки аспирации отсутствуют только у 2-х (7,8%) детей).

Гиалиновые мембраны не регистрировались в 100% случаев. Усугубляющими факторами, повлиявши-

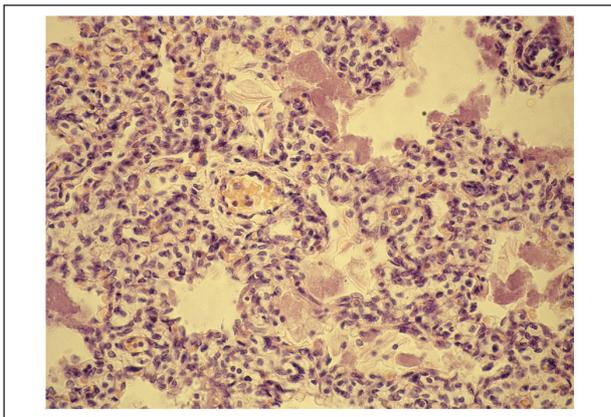


Рис. 3. Лёгкое ребёнка, умершего через сутки после рождения. Срок гестации 28 недель. Аспирация околоплодных вод: в альвеолах содержатся чешуйки амниотелия, клетки плоского эпителия. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

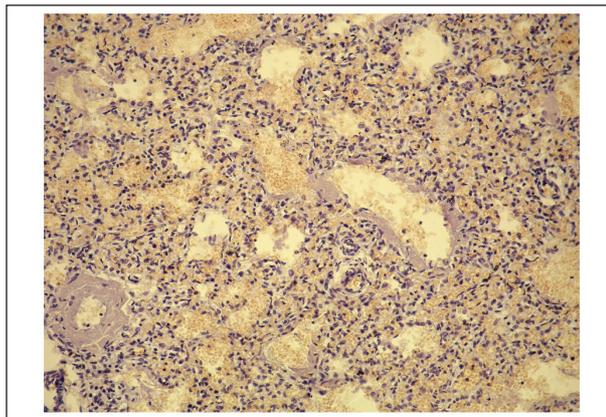


Рис. 4. Лёгкое ребёнка, умершего через 20 часов после рождения. Срок гестации 26 недель. Аспирация крови. Гиалиновые мембраны. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 1000.

ми на течение и исход заболевания, во всех исследуемых группах новорожденных детей явились интранатальная гипоксия, развитие внутрижелудочковых, внутримозговых кровоизлияний, отёк головного мозга, формирование перивентрикулярной лейкомаляции; развитие некротического энтероколита и острой перфоративной язвы желудка.

Следующая группа — это недоношенные новорождённые, у которых развилась БГМ, но в комплексной терапии заболевания экзогенные сурфактанты они не получили. В этой группе 21 (84%) глубоконедоношенных новорождённых с ЭНМТ. Большинство детей было переведено на ИВЛ сразу после рождения, или в первые часы жизни. В течение первых 6-и часов жизни умерло 2-е детей, через 12–24 часов после рождения — 6 (24%) детей, через 24–48 и 49–72 часов — по 5 (20%) новорождённых, 72–96 часов прожили 2 (8%) ребёнка, 97–120 часов — 3 (12%), более 120 часов прожили 2 (8%) детей.

В лёгких 2-х (8%) новорожденных, умерших в первые 4–7 часов после рождения, визуализируются крупные альвеолы с гомогенными ГМ. Наибольшее число альвеол с мембранами расположено в перибронхиальных участках, наименьшее — субплеврально. Мембраны имеют «прерывистый» вид, плотно прилегают к внутренней стенке альвеол. Альвеолярные ходы расширены, большая их часть заполнена комками слоистых гиалиновых масс розового цвета. Клеточная реакция на мембраны не выражена.

В альвеолах находятся чешуйки амниотелия и мекониевые тельца, материнские эритроциты (рис. 3, 4).

Вокруг респираторных бронхиол большое количество мелких полнокровных сосудов. В широких межальвеолярных перегородках выражено полнокровие, большое число анастомозов. Под плеврой, в межальвеолярных перегородках, вокруг сосудов и респираторных бронхиол — мелкоочаговые кровоизлияния.

У недоношенных новорожденных, умерших через 13–24 часа после рождения, ГМ визуализируются во всех полях зрения, полностью выстилая или заполняя

мелкие альвеолы. Альвеолярные ходы расширены и обтурированы комковатыми гиалиновыми мембранами густо-розового цвета. В спавшихся альвеолах гиалиновые мембраны не встречаются. Клеточная реакция на мембраны скудная. В альвеолах видны чешуйки амниотелия.

При наступлении летального исхода через 25–48 часов после рождения визуализируются альвеолы разного диаметра с гиалиновыми мембранами. Чем меньше гестационный возраст ребёнка, тем вариабельнее форма альвеол. У новорождённых с ЭНМТ альвеолы имеют угловатую, полигональную, звёздчатую, вытянутую, отростчатую, округлую форму, у новорожденных со сроками гестации более 29 недель — просвет альвеол преимущественно овальной либо округлой формы. В просвете альвеол выявляются чешуйки амниотелия, фибриноподобные массы, сегментоядерные лейкоциты.

Артериоло-венулярные анастомозы и лимфатические сосуды расширены. Вокруг сосудов, бронхиол, под плеврой выявляются очаговые кровоизлияния.

У новорожденных с ЭНМТ, проживших 49–72 часа, ГМ в альвеолах имели фрагментарный характер. Клеточная реакция не выражена. Выявляются единичные чешуйки амниотелия. Имеются перибронхиальные участки мелких дистелектазов, очаговой субплевральной эмфиземы. Характерно полнокровие кровеносных сосудов. Отмечается межлунный отёк и очаговый серозный альвеолярный отёк в 12% случаев.

У новорожденных с ЭНМТ, проживших 97–120 и более часов после рождения, регистрируются редкие фрагментированные ГМ в мелких и средних альвеолах. Выражены явления резорбции и клеточная реакция. Характерны также отёк стромы и расширение лимфатических сосудов.

Особенностью новорождённых этой группы является появление клеточной реакции на гиалиновые мембраны через 97–120 час после рождения.

Морфологические изменения лёгких новорожденных детей, получивших «Сурфактант БЛ», имели свои особенности. Немногочисленные ГМ обнаружены у детей, погибших через 6–11 часов после рождения. Они

располагаются фрагментарно по внутренней стенке мелких альвеол в виде тонких гомогенных структур. Выявляются очаговые ателектазы, кровоизлияния вокруг сосудов, бронхов, в интерстициальном пространстве. Межальвеолярные перегородки утолщены. Плевра отечна. Венулы и артериолы полнокровны, отмечается отек эндотелия. При наступлении летального исхода через  $12,7 \pm 4,0$  часов после рождения у 3 (15,8%) больных ГМ встречаются почти в каждом поле зрения. Основная локализация гиалиновых мембран — мелкие альвеолы и альвеолярные ходы. Альвеолярный эпителий слущен, представлен крупными альвеолоцитами с гомогенным большим ядром и зернистой цитоплазмой. В альвеолах среди мембран находятся единичные сегментоядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги, встречаются чешуйки амниотелия и эритроциты. В бронхиолах отмечается обильное слущивание эпителия.

Просветы лимфатических сосудов различны: от щелевидного до расширенного с образованием кистозных полостей.

Перибронхиально и субплеврально располагается большое количество артериовенозных анастомозов. Эндотелий сосудов набухший, с зернистой цитоплазмой.

У всех новорождённых отсутствует альвеолярный отёк. В просвете отдельных крупных альвеол встречаются единичные липидные капли.

У половины больных этой группы, проживших  $36,0 \pm 25,5$  часов, гиалиновые мембраны встречались в большом количестве в виде широких полос толщиной до  $1/3$  просвета альвеолы и комков, которые obturiruyut средние, мелкие альвеолы, альвеолярные ходы и респираторные бронхиолы. В таких альвеолах эпителий отсутствует. Среди гиалиновых масс находятся чешуйки амниотелия, эритроциты и сегментоядерные лейкоциты, фрагменты ядер. У некоторых новорождённых к 17-и часам жизни начинается распад ГМ, к 36-и часам постнатального возраста отмечается активный их лизис лейкоцитами.

Характерно полнокровие венул и капилляров, перибронхиально отмечается большое число сосудов разного калибра со сглаженным, почти плоским эндотелием. Альвеолярный отёк отсутствует. Межуточный отёк отмечался преимущественно в плевре и перибронхиально.

У 4-х (21%) больных, проживших  $66,0 \pm 27,3$  часов, встречаются крупные и средних размеров альвеолы овальной и округлой формы, кроме того, сформировались полости из 2–3 альвеол с истончёнными межальвеолярными перегородками. Основное количество ГМ находится в этих альвеолах, а также в спавшихся альвеолах и в просвете респираторных бронхиол, бронхов среднего калибра. Клеточная реакция минимальная. Липидные капли не обнаружены.

Ширина, клеточный состав и фибрирование межальвеолярных перегородок, количество новообразованных капилляров увеличиваются в зависимости от продолжительности жизни детей. Межуточный отёк, отек плевры у этих новорождённых выражен

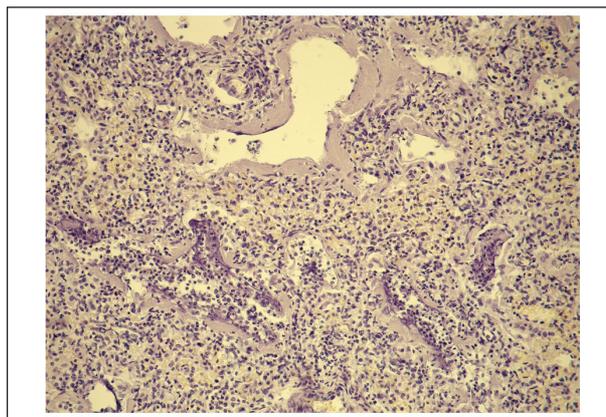


Рис. 5. Лёгкое ребёнка, умершего через трое суток после рождения. Срок гестации 25 недель, ЭНМТ при рождении. В альвеолярных ходах и альвеолах, содержащих гиалиновые мембраны, отмечается скопление сегментоядерных лейкоцитов. Сурфактант БЛ. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

умеренно. У ребенка, умершего через 224 часа, сохранились единичные ГМ в виде тонких гомогенных эозинофильных структур, расположенных фрагментарно по внутренней стенке преимущественно мелких Факторами, повлиявшими на течение и исход заболевания, явились острая интранатальная гипоксия; развитие внутрижелудочковых кровоизлияний, отёк головного мозга. Клеточная реакция на ГМ отмечена у 42% новорожденных детей. Клеточная реакция на ГМ появляется через 9–12 часов после рождения, достигая максимума к 62-м часам (рис. 5).

В группе новорожденных, получивших «Курсурф», выделено три подгруппы в зависимости от степени выраженности гиалиновых мембран (ГМ).

Первая подгруппа — 4 (20%) ребёнка со средней продолжительностью жизни  $11 \pm 4,4$  часов. При гистологическом исследовании обнаружены множественные ГМ в мелких альвеолах и просвете бронхов. В альвеолах среднего размера встречаются ГМ в виде «мостиков» между стенками. В крупных альвеолах и альвеолярных ходах находятся скопления гиалиновых масс. Отмечается слущивание альвеолярного эпителия, располагающегося в толще гиалиновых масс. При наступлении летального исхода через 16 часов после рождения количество ГМ невелико. Тонкие ГМ фрагментарно выстилают внутреннюю стенку альвеол разного диаметра. Видны единичные ателектазы различной локализации: вокруг бронхов, под плеврой. Сохранены единичные клетки альвеолярного эпителия с признаками кариолиза. В респираторных бронхиолах выявляется слущенный эпителий и гиалиновые массы.

Для всех больных характерны расстройства кровообращения: просветы атериол, венул, капилляров расширены, эндотелиальная выстилка частично отсутствует. Обнаруживаются мелкие кровоизлияния вокруг сосудов и бронхов, в межальвеолярных перегородках.

Вторая подгруппа — 9 (45%) больных — со значительным количеством ГМ. Продолжительность жизни у этой подгруппе составила  $43,6 \pm 26,2$  часов.

Болезнь гиалиновых мембран. Результаты морфометрических исследований ( $M \pm \sigma$ )

Исследуемые структуры	Значения показателей в группах			
	Контрольная (n=26)	БГМ (n=25)	«Сурфактант БЛ» (n=19)	«Куросурф» (n=20)
Площадь альвеол, мкм <sup>2</sup> (% от общей площади)	51,5±7,2	28,7±8,2*	24,7±8,1*	25,4±4,8*
Высота альвеолярного эпителия, мкм	10,3±4,4	6,48±2,3*	5,4±1,3*	5,3±0,9*
Количество ядер на 1000 мкм <sup>2</sup>	25±4,0	23,0±5,0	16,0±4,0*	15,0±2,0*
Общее количество альвеол в одном поле зрения	13,2±2,4**	14,1±4,9**	9,6±3,0	13,2±3,4**
Количество альвеол с ГМ в одном поле зрения (*400)	—	8,3±2,7**	3,76±1,55	8,6±2,5**
Толщина ГМ, мкм	—	8,66±2,85	9,3±3,34	8,13±2,74
Толщина межальвеолярных перегородок (мкм)	25,5±4,0	23,9±3,75	32,7±7,1*	28,8±6,9

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  — статистически достоверное различие по сравнению с группой «Контрольная»; \*\* —  $p < 0,05$  — статистически достоверное различие по сравнению с группой «Сурфактант БЛ».

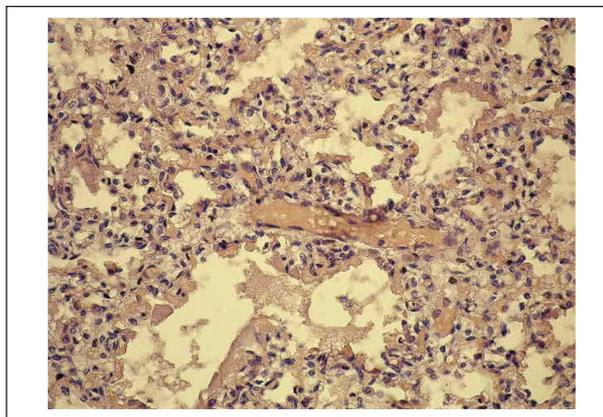
Альвеолы разной формы и размеров. В мелких альвеолах находятся гомогенные, иногда комковатые гиалиновые массы, закрывающие их просвет. В альвеолах средних и крупных размеров ГМ имеют лентовидный или полосовидный вид, распространяются фрагментарно по внутренней стенке альвеол. Такие альвеолы воздушны, а сохранившийся альвеолярный эпителий выбухает в просвет альвеол между фрагментами мембран. Местами ГМ имеют слоистый вид, меняя цвет от нежно-розового до густо-синего. При окраске по Ван-Гизону мембраны окрашиваются в ярко-малиновый цвет.

В просветах отдельных альвеол встречаются чешуйки амниотелия, мекониальные тельца, материнские эритроциты, слущенный бронхиолярный эпителий, липидные капли. При наступлении летального исхода через 24 часа после рождения эпителий бронхов сохранён, в более поздние сроки в просвете бронхов появляется слущенный эпителий и фибриноподобные массы. Бронхиолярный эпителий частично сохранён. Расширенные бронхи и альвеолы образуют участки бронхоальвеолярной эмфиземы. Вокруг таких образований в утолщенных межальвеолярных перегородках выражены сосудистая реакция и полнокровие капилляров, определяется большое число артериоло-веноулярных анастомозов. Альвеолярный отёк отсутствует.

Третья подгруппа — 7 (35%) недоношенных новорождённых, проживших от 114-и до 768-и часов после рождения. При классической форме БГМ к этому времени регистрируется активная резорбция ГМ. Однако, только у 2-х детей этой подгруппы в лёгких обнаруживались единичные ГМ с явлениями резорбции. В остальных случаях визуализируются гомогенные и слоистые фрагменты ГМ, среди которых встречаются слущенные альвеолоциты, сегментоядерные лейкоциты, фрагменты их ядер, бронхиолярный эпителий, чешуйки амниотелия, лимфоциты.

Межальвеолярные перегородки разной толщины, расширенные, отмечается пролиферация фибробластов, много новообразованных сосудов. Истонченные перегородки фиброзированы, с лимфоцитарной инфильтрацией, единичными сегментоядерными лейкоцитами.

Часто просветы бронхов расширены, характерно образование крупных полостей, частично выстланных резко уплощенным бронхиолярным эпителием. Эти по-



**Рис. 6.** Лёгкое ребёнка, умершего через 2,5 суток после рождения. Срок гестации 25 недель, ЭНМТ при рождении. Введение сурфактанта «Куросурф». Лизис гиалиновых мембран сегментоядерными лейкоцитами и макрофагами. Окрасивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

лости нередко сливаются с участками альвеолярной эмфиземы. У всех детей отмечаются участки альвеолярной эмфиземы различной степени выраженности, кровоизлияния в межальвеолярных перегородках, под плеврой, вокруг сосудов и бронхов.

В строме имеется большое количество мелких полнокровных сосудов капиллярного типа и артериоло-веноулярных анастомозов. Лимфатические сосуды имеют преимущественно щелевидный просвет. Для 15% детей этой подгруппы характерна бронхолёгочная дисплазия в ранней подострой восстановительной стадии, поздней фибропролиферативной стадии, у одного ребёнка, прожившего 32 суток — «сотовое» лёгкое.

Клеточная реакция на гиалиновые мембраны выражена у 35% новорожденных детей, получивших «Куросурф». Признаки активной макрофагальной реакции появляются через 13–16 часов после рождения (рис. 6).

В табл. 2 представлены обобщённые результаты морфометрических исследований всех групп новорожденных.

## Заключение

Ведущую роль в танатогенезе заболевания играют повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия,

расстройства микроциркуляции. Одним из важных факторов, способствующих повреждению альвеолярного эпителия и развитию БГМ у недоношенных новорождённых, является интранатальная гипоксия и аспирация околоплодных вод, что документируется содержанием чешуек амниотелия, мекониальных телец, материнских эритроцитов в просветах альвеол. Нарушениям гемомикроциркуляции, оксигенирующей функции лёгких способствуют функционирующие артериоло-венулярные анастомозы, через которые происходит шунтирование крови в лёгких. Кроме этого, ряд других факторов влияет на течение и исход заболевания: развитие внутрижелудочковых, внутримозговых кровоизлияний, отёк головного мозга, перивентрикулярная лейкомаляция. С увеличением продолжительности жизни могут развиваться поздние осложнения: некротический энтероколит, острая перфоративная язва желудка. Без применения экзогенных сурфактантов ГМ обнаруживаются уже через 4–6 часов после рождения. Активное образование ГМ происходит до 2–3-х суток жизни, в дальнейшем начинается процесс их резорбции. Применение «Куросурфа» задерживает формирование ГМ и способствует увеличению продолжительности жизни новорожденных детей. Однако у этих новорожденных детей развились поздние осложнения как самой БГМ — бронхолёгочная дисплазия, так и со стороны же-

лудочно-кишечного тракта, требовавших оперативного вмешательства. При использовании «Сурфактанта БЛ» формирующиеся ГМ обнаружены у детей, умерших через 6–11 часов после рождения. Основная их локализация — внутренняя стенка мелких альвеол. При этом у некоторых новорождённых к 17-и часам жизни начинается распад ГМ, а к 36-и часам после рождения отмечается их лизис лейкоцитами.

При формировании ГМ площадь альвеолярной поверхности уменьшается на 22,8–25%, снижается высота альвеолярного эпителия независимо от применения экзогенных сурфактантов. Наиболее информативным является вычисление процентного отношения количества альвеол с гиалиновыми мембранами к общему количеству альвеол. Этот показатель составил 57,6% у новорождённых с БГМ, не получивших сурфактанты; 65,2% у детей, получивших «Куросурф» и 39,2% — у новорожденных, получивших «Сурфактант БЛ».

Применение современных методов лечения — ИВЛ и экзогенных сурфактантов лежит в основе развития особенностей развития БГМ, отличающихся от «классической» картины заболевания: изменение сроков и интенсивности формирования гиалиновых мембран, появления макрофагальной реакции на ГМ, увеличение продолжительности жизни новорожденных детей.

#### Литература

1. Деметьева Г. М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорождённого. Лекция для врачей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ; 2003. 6.
2. Деметьева Г. М., Рюмина И. И., Фролова М. И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы. Педиатрия 2004; 3: 60–66.
3. Working Party to discuss nomenclature based on gestational age and birth weight. Proc. 2nd Europ. Congr. Prenatal Medicine, London 1970. Karger, Basel: 172.
4. Приказ-постановление Минздрава РФ и Госкомстата РФ от 04.12.1992 г. № 318/190 «О переходе на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и мёртворождения».
5. Мостовой А. В. Профилактическое применение сурфактантов у новорождённых с экстремально низкой массой тела. Интенсивная терапия — Неонатология 2006; 2: 38.
6. Сотникова К. А., Деметьева Г. М., Буракова В. Б. К вопросу о дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных детей с лёгочной патологией. Педиатрия 1974; 6: 12–15.
7. Брамли Д. В., Блекман Л. Р. Критические состояния у детей. М.: Медицина; 1980.
8. Эммануэлидис Г. К., Байлен Б. Г. Сердечно-лёгочный дистресс у новорождённых. М.: Медицина; 1994.
9. Гребенников В. А., Миленин О. Б., Рюмина И. И. Респираторный дистресс-синдром у новорождённых. М.: Вестник медицины; 1995.
10. Obladen M. Neugeborenenintensivpflege. Berlin, 2001.
11. Стельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок, М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
12. Байбарина Е. Н., Антонов А. Г., Леношкина А. А. Клинические рекомендации по уходу за новорождёнными с экстремально низкой массой тела при рождении. Вопросы практической педиатрии 2006; 4 (1): 96–97.
13. 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.
14. Ореханова М. П., Бабак О. А., Миляева О. И. и соавт. Применение высокочастотной осцилляторной вентиляции лёгких у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2005; 4 (5–6): 18–26.
15. Любименко В. А., Мостовой А. В., Иванов С. Л. Высоочастотная искусственная вентиляция лёгких в неонатологии. М.; 2002.
16. Мостовой А. В., Наумов Д. Ю. Профилактическое и терапевтическое введение куросурфа недоношенным новорождённым с низкой и экстремально низкой массой тела с последующим переводом на неинвазивную вентиляцию лёгких: влияние на неврологический исход. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2005; 4 (5–6): 27–33.
17. Володин Н. Н., Дегтярёв Д. Н., Бабак О. А. и соавт. Ретроспективный анализ эффективности терапевтического применения натурального сурфактанта в зависимости от стадии РДС. Вопросы практической педиатрии 2007; 2 (5): 14.
18. Володин Н. Н., Дегтярёв Д. Н., Воронцова Ю. Н. и соавт. Сопоставление результатов разных методов респираторной терапии РДС у глубоконедоношенных детей. Вопросы практической педиатрии 2007; 2 (5): 15.
19. Казаков Д. П., Мухаметшин Р. Ф., Мухаметшин Ф. Г. Применение препаратов сурфактанта у недоношенных новорождённых. Вопросы практической педиатрии 2007; 2 (5): 19.
20. Чузюнова Т. Н. Использование метода самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением с вариабельным потоком через носовые канюли. Вопросы практической педиатрии 2007; 2 (5): 46–47.
21. Gortner L., Wauer R. R., Hammer H. et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. Pediatrics 1998; 102 (5): 1153–1160.
22. 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.
23. Куросурф. Монография по препарату. М.: 6–8.
24. Розенберг О. А., Осовских В. В., Гранов Д. А. Сурфактант — терапия дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний лёгких. СПб.; 2002. 30–31.
25. Бубнова Н. И. Возрастные особенности патогенеза болезней лёгких у детей (болезнь гиалиновых мембран, ателектаз лёгких, бронхоэктатическая болезнь). Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 1999. 119–123.
26. Перетятко Л. П., Кулида Л. В., Проценко Е. В. Морфология плодов и новорождённых с экстремально низкой массой тела. Иваново; 2005.

Поступила 21.01.09