



Парамонова Н.С. ✉, Мацюк Т.В., Руссу М.В., Дрокина О.Н., Карчевский А.А.,
Вакульчик В.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Морфологические изменения легких и плевры у детей с дисплазией соединительной ткани

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, редактирование – Парамонова Н.С.; дизайн исследования, редактирование – Мацюк Т.В., Вакульчик В.Г., Дрокина О.Н., Карчевский А.А.; концепция, сбор материала, обработка, редактирование – Руссу М.В.

Подана: 13.06.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: pulmon@bk.ru

Резюме

Введение. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) определяет течение различных заболеваний, в том числе органов дыхания. Ввиду несостоятельности эластического каркаса легких, субплеврального расположения булл возможно развитие спонтанного пневмоторакса, который является частым осложнением НДСТ со стороны бронхолегочной системы.

Цель. Определить особенности морфологических изменений легких и плевры у детей с НДСТ, оперированных по поводу спонтанного пневмоторакса на фоне буллезной мальформации легких.

Материалы и методы. На базе УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» было обследовано 12 пациентов, у которых развился спонтанный пневмоторакс (СП) на фоне буллезной мальформации легких.

Результаты. НДСТ различной степени выраженности была диагностирована у всех детей с первичным СП, причем в большей степени для них были характерны изменения со стороны опорно-двигательного аппарата. Всем пациентам со спонтанным пневмотораксом ввиду неэффективности консервативной терапии была выполнена резекция пораженного участка легкого. При анализе морфологической картины резектатов легкого были установлены различные изменения структуры ткани.

Выводы. У всех пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом была диагностирована НДСТ различной степени выраженности, проявляющаяся в основном изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, органа зрения. При патоморфологическом исследовании у пациентов со спонтанным пневмотораксом установлены изменения структурных элементов ткани легких, в ряде случаев сочетающихся с повреждением стенок терминальных бронхиол и приводящих к формированию локальной панацинарной и буллезной эмфиземы. Со стороны плевры выявлены неравномерность ее толщины за счет фиброза и пролиферации мезотелия.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, спонтанный пневмоторакс, резектат легкого, буллезная эмфизема, органы дыхания

Paramonova N. ✉, Matsyuk T., Russu M., Drokina O., Karchevsky A., Vakulchik V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Morphological Changes in the Lungs and Pleura in Children with Connective Tissue Dysplasia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design of the study, editing – Paramonova N.; design of the study, editing – Matsyuk T., Vakulchik V., Drokina O., Karchevsky A.; collection of material, processing, editing – Russu M.

Submitted: 13.06.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: pulmon@bk.ru

Abstract

Introduction. Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) determines the course of various diseases, including those of the respiratory system. Due to the insolvency of the elastic frame of the lungs, the subpleural location of the bullae, the development of spontaneous pneumothorax is possible, which is a common bronchopulmonary complication of UCTD.

Purpose. To establish features of morphological changes in the lungs and pleura in children with UDST, operated on for spontaneous pneumothorax against the background of bullous pulmonary malformations.

Materials and methods. On the basis of the Grodno Regional Children's Clinical Hospital, 12 patients who developed spontaneous pneumothorax against the background of bullous pulmonary malformations were examined.

Results. NDST of varying degrees of severity was diagnosed in all children with primary SP, and to a greater extent they were characterized by changes from the musculoskeletal system. All patients with spontaneous pneumothorax underwent resection of the affected lung area due to ineffectiveness of conservative therapy. When analyzing the morphological picture of lung resectates, different changes in the tissue structure were revealed.

Conclusions. All patients with primary spontaneous pneumothorax were diagnosed with NDST of varying severity, manifested mainly by changes in musculoskeletal system, cardiovascular system, and visual organ. During the pathomorphological examination, patients with spontaneous pneumothorax revealed changes in the structural elements of the lung tissue, in some cases combined with damage to the walls of terminal bronchioli and leading to the formation of local panacinar, and then bully emphysema. On the part of the pleura, the unevenness of its thickness was revealed due to fibrosis and proliferation of the mesothelium.

Keywords: connective tissue dysplasia, spontaneous pneumothorax, lung resectate, bully emphysema, respiratory system

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе большое внимание уделяется особенностям течения различных заболеваний, развивающихся на фоне дисплазии соединительной ткани, поскольку

соединительная ткань, занимая доминирующее положение в организме, участвует в обеспечении многих функций (поддерживающих, морфогенетических, защитных, метаболических, репаративных). Наличие соединительной ткани во всех органах обуславливает системность поражения при ее дисморфогенезе и высокую вероятность одновременного формирования различных патологических состояний [1, 2].

Предпосылки для возникновения дисплазии соединительной ткани (ДСТ) складываются еще во внутриутробном периоде, однако клиническое значение она может приобрести в различные периоды жизни человека. Важную стимулирующую роль в ее «клинической реализации» могут сыграть факторы как внешней, так и внутренней среды.

Врожденный дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов приводит к повышенной их подвижности, возникновению бронхоэктазов и пневмосклероза. Как результат дискинезии трахеи и бронхов развивается бронхообструктивный синдром. Кроме того, общеизвестными проявлениями ДСТ со стороны дыхательной системы являются трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, бронхоэктатическая эмфизема Лешке, синдром Вильямса – Кэмпбелла, приобретенный поликистоз легких, апикальные буллы и рецидивирующие ателектазы [3].

При НДСТ у детей еще в начале жизни нарушается формирование эластического каркаса легких, что обуславливает клапанный механизм бронхиальной обструкции и образование эмфизематозных булл из-за разрыва морфологически несостоятельных межальвеолярных перегородок. В результате при субплевральном расположении булл возможно развитие спонтанного пневмоторакса, который является частым осложнением недифференцированной дисплазии соединительной ткани со стороны бронхолегочной системы [4–6].

Работы, посвященные морфологическим изменениям легочной ткани у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, единичны и касаются исследований резектатов легких при первичном спонтанном пневмотораксе у взрослых. По данным Вершининой М.В. (2013), дисплазия соединительной ткани была диагностирована у 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом, а также были выявлены закономерности формирования различных видов эмфиземы: буллезной, в генезе которой основную роль играют наследственные факторы (носительство мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ), и центриацинарной, основным этиологическим фактором которой является курение [7–9]. В педиатрии в настоящее время нет однозначных данных о распространенности признаков поражения органов дыхания у пациентов с ДСТ, не сопоставлены клинические, морфологические и рентгенологические синдромы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности морфологических изменений легких и плевры у детей с ДСТ, оперированных по поводу спонтанного пневмоторакса на фоне буллезной мальформации легких.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая часть исследования проводилась на базе учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница». Обследованы

12 пациентов, у которых развился спонтанный пневмоторакс (СП) на фоне буллезной мальформации легких. Материалом для исследования служили данные, полученные при изучении медицинских карт стационарных пациентов, находившихся на лечении в 2017–2021 гг. Медиана возраста пациентов к моменту операции – 15,6 (13,1; 16,0) года. Все обследуемые были мужского пола. Пациентам проводили обследование согласно Клиническим протоколам диагностики и лечения детей с заболеваниями органов дыхания (МЗ Республики Беларусь № 1536 от 27.12.2012 г.).

НДСТ верифицировали на основании выявления внешних (при клиническом осмотре) и внутренних (по данным инструментальных методов исследований) фенотипических маркеров. Наличие признаков и степень ДСТ определяли по критериям Т. Милковска-Димитровой, А. Каркашеву, в соответствии с которыми к главным признакам ДСТ относили: плоскостопие, варикозное расширение вен, высокое нёбо, гипермобильность суставов, нарушение зрения, деформацию грудной клетки и позвоночника, повышенную растяжимость кожи, арахнодактилию; к второстепенным – аномалии ушных раковин, зубов, прикуса, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилию и другие. Легкую степень ДСТ диагностировали при наличии двух главных признаков, среднюю степень – при наличии трех главных и двух-трех второстепенных или четырех главных и одного-двух второстепенных, тяжелую степень – при наличии пяти и более главных и трех второстепенных признаков.

Морфологическая часть исследования выполнена на базе государственного учреждения здравоохранения «Гродненское областное клиническое патологоанатомического бюро». Материалом для исследования послужили резектаты участка легких 12 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» по поводу эпизода спонтанного пневмоторакса и буллезной мальформации. Резектат легкого изучался макроскопически на параллельных срезах, а затем микроскопически в гистопографических срезах. Использовали гистологические и гистохимические окраски: гематоксилин и эозин, пикрофуксин и фукселин, по Цилю – Нильсену.

Статистическая обработка данных, полученных в результате исследования, выполнена в программе Microsoft Excel 2010 и программе Statistica, версия 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q). К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы (U-критерий Манна – Уитни). При сравнении частот (процентов) использовался метод Фишера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех детей с первичным СП была диагностирована НДСТ различной степени выраженности. У пациентов отмечались различные деформации грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, миопия, гипермобильность суставов, пролапсы клапанов и другие признаки, характерные для недифференцированной дисплазии соединительной ткани (табл. 1).

Как видно из табл. 1, практически все пациенты со спонтанным пневмотораксом имели признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Для них в большей степени были характерны изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, причем у некоторых пациентов одновременно присутствовало от двух до

Таблица 1
Клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей со спонтанным пневмотораксом
Table 1
Clinical signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with spontaneous pneumothorax

Признаки	Число пациентов, n	Частота признака, %
Астенический тип конституции	12	100
Деформация позвоночника	12	100
Деформация грудной клетки (воронкообразная грудная клетка)	6	50
Гипермобильность суставов	12	100
Плоскостопие	10	83
Патология органов зрения	8	67
Малые аномалии сердца	10	83
Нефроптоз	5	42

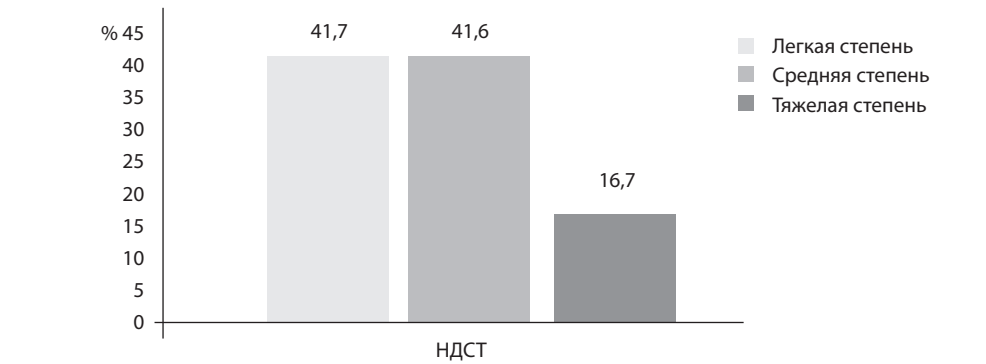


Рис. 1. Распределение пациентов со спонтанным пневмотораксом в зависимости от степени НДСТ
Fig. 1. Distribution of patients with spontaneous pneumothorax depending on the degree of NDST

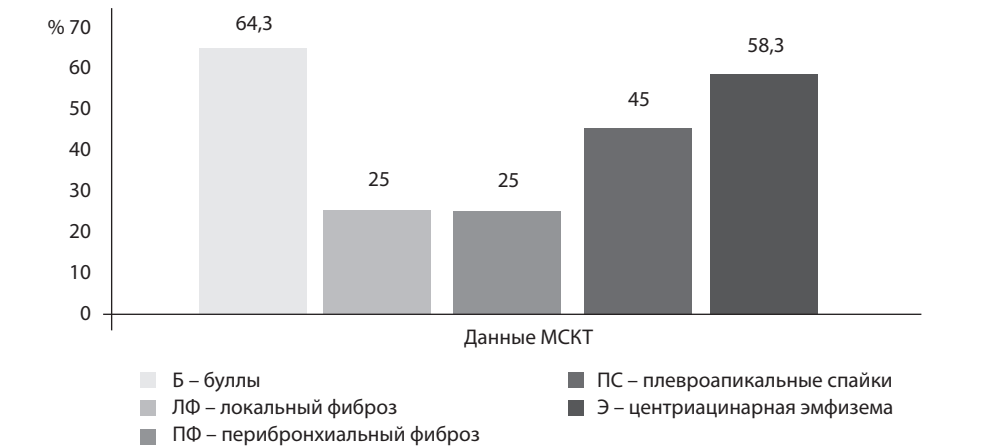


Рис. 2. Изменения легочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов со спонтанным пневмотораксом
Fig. 2. Changes in lung tissue according to computed tomography in patients with spontaneous pneumothorax

четырёх признаков. По степени тяжести НДСТ они распределились следующим образом (рис. 1).

Легкая степень НДСТ диагностирована у 5 пациентов (41,7%), средняя степень – у 3 детей (25,0%), тяжелая степень НДСТ определена у 4 пациентов (33,3%).

Проведение диагностической компьютерной томографии перед оперативным лечением позволило оценить состояние легочной паренхимы и плевры.

Лучевая семиотика состояния органов дыхания по данным компьютерной томографии представлена на рис. 2.

Буллы были выявлены у 64,3% пациентов. Воздушные полости визуализировались в количестве от 1–2 до 8–10 и более и имели локализацию исключительно в верхних сегментах легкого.

Участки центриацинарной эмфиземы определялись у 7 (58,3%) пациентов в виде четко отграниченных зон повышенной пневматизации, при этом участки эмфиземы визуализировались также в верхних отделах легких.

Локальный и перибронхиальный фиброз был зарегистрирован в 25,0% случаев (3 ребенка). Плевроапикальные спайки встречались в 45,0% случаев.

Все пациенты поступили по поводу спонтанного пневмоторакса, однако ввиду неэффективности консервативной терапии было проведено оперативное вмешательство – резекция участка легкого.

Морфологическая картина. На следующем этапе были изучены морфологические изменения легких и плевры у пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома на фоне НДСТ. При макроскопическом и микроскопическом исследовании резектатов легких пациентов с первичным СП были выявлены морфологические изменения со стороны легких: эмфизема с воздушными полостями и без воздушных полостей, субплевральный лентовидный цирроз; со стороны плевры – дефект плевры, внутриплевральные спайки, пневмоплеврит.

Патологический процесс заключался в формировании субплеврально расположенных воздушных полостей (булл) на фоне неизменной легочной ткани или в сочетании с участками панаацинарной эмфиземы. В большинстве случаев наличие воздушных полостей не ассоциировалось с какой-либо клинической симптоматикой или функциональными изменениями. Буллезную эмфизему диагностировали либо при проведении компьютерной томографии, либо при развитии спонтанного пневмоторакса. В связи с вышеизложенным можно утверждать, что ведущую роль в возникновении воздушных полостей играют факторы, ответственные за возникновение нарушений структуры волокон соединительной ткани.

В резецированных участках легких пациентов, оперированных по поводу первичного спонтанного пневмоторакса, отмечалось неравномерное кровенаполнение сосудов: чередование участков легких нормального кровенаполнения и малокровных. Многие артерии запустевшие. Выражен склероз и гиалиноз сосудистых стенок. В капиллярах межальвеолярных перегородок встречались гиалиновые тромбы. Имелись кровоизлияния со скоплением гемосидерина. В некоторых препаратах крупные субплевральные гиперемизированные сосуды были окружены рыхлой соединительной тканью, в которой наблюдалось расслоение волокон. Измененные сосуды цепочками располагались параллельно плевре. В некоторых случаях стенки сосудов инфильтрированы лимфоцитами, нейтрофилами. В ткани легкого обнаружались разной давности кровоизлияния в виде скоплений сидерофагов.

Плевра неравномерной толщины с чередованием участков фиброза и гиалиноза плевры. В участках утолщения плевры выявляется выраженный изоморфный фиброз, а также гетероморфный фиброз в виде скопления разнонаправленных волокон разной толщины. На внутренней поверхности плевры встречались воспалительные инфильтраты. При этом отмечались участки расслоения и истончения формирующейся фиброзной капсулы воздушной полости, очаги инфильтрации нейтрофилами с образованием мелких полостей внутри стенки капсулы, с новообразованием сосудов, а также формированием полипообразных очагов разрастания грануляционной ткани в просвете полости. Имелись также субплеврально расположенные единичные полости, просвет которых частично заполнен фиброзной тканью, ткань легкого вокруг деформирована. Среди плотных волнистых пучков фиброзной ткани, деформирующих легочную ткань, обнаруживались сдавленные бронхиолы, альвеолы, склерозированные сосуды. В более глубоких отделах легких пневмофиброз носил диффузно-очаговый характер, особенно выражен перибронхиально и периваскулярно. Встречались очаги разрастания грануляционной ткани, крупные очаги фиброза с разнонаправленными волокнистыми структурами, а также очаги гиалиноза, архитектура легкого нарушена. В стенках некоторых бронхов соединительная ткань образует полипообразные разрастания, суживающие или обтурирующие их просветы. В просветах бронхов – слущенный эпителий и экссудат, эритроциты. В бронхиолах мышечный слой гипертрофирован, стенки сглажены, воспалительная инфильтрация стенки представлена нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами. Встречаются терминальные бронхиолы с резко выраженным отеком стенки, расслоением соединительнотканых волокон и отслойкой эпителиального пласта вместе с базальной мембраной. Вокруг очагов разрушения стенки бронхиолы отмечалась грануляционная ткань, фиброз. Многие респираторные бронхиолы 1-го и 2-го порядка, альвеолярные ходы и

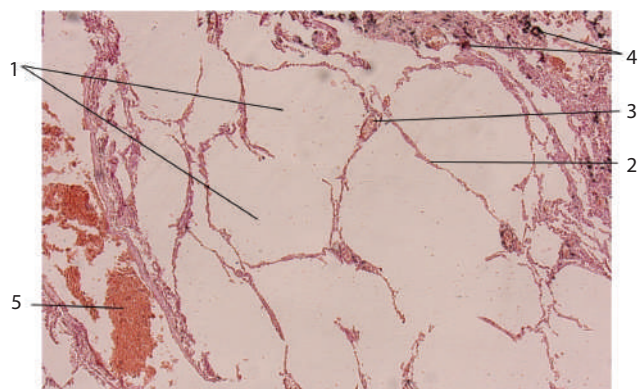


Рис. 3. Гистологический срез ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином

Примечания: 1 – эмфизематозно расширенные альвеолы; 2 – истонченная межальвеолярная перегородка; 3 – кровенаполненный межальвеолярный капилляр; 4 – очаговый hemosiderosis; 5 – очаговое кровоизлияние в строму легкого

Fig. 3. Histological section of lung tissue. Hematoxylin and eosin staining

Notes: 1 – emphysematous enlarged alveoli; 2 – thinned interalveolar septum; 3 – blood-filled interalveolar capillary; 4 – focal hemosiderosis; 5 – focal hemorrhage in the stroma of the lung

альвеолы резко расширены, межальвеолярные перегородки истончены или разрушены, резко выраженная панацинарная эмфизема с формированием воздушных полостей, стенки которых представлены бронхиолярным и альвеолярным эпителием (рис. 3).

Таким образом, в операционном материале пациентов со спонтанным пневмотораксом выявлены тяжелые изменения структурных элементов ткани легких.

Толщина плевры неравномерная: имеются участки утолщения за счет фиброза и пролиферации мезотелия, а также резкого истончения и нарушения целостности. Плевра деформирована, формируются плевральные карманы, складки. Имеются очаги расслоения фиброзных волокон плевры, очаги пропитывания гемосидерином (старые кровоизлияния), лимфоцитарные инфильтраты, очаги фибриноидного некроза. Имеются многочисленные субплевральные воздушные полости (буллы). Процесс формирования полостей прогрессирует: в стенках уже имеющихся полостей наблюдались очаги фибриноидного некроза и расслоения волокнистых структур, скопления гемосидерина, инфильтраты. Стенки воздушных полостей в своем составе имеют соединительную ткань, остатки разрушенных бронхов и бронхиол, альвеолярные перегородки. Стенки сохранившихся бронхиол имеют очаги инфильтрации лимфоцитами, нейтрофилами, гнойного расплавления.

В соответствии с полученными данными этиопатогенез спонтанного пневмоторакса выглядит, по нашему мнению, следующим образом: дисплазия соединительной ткани определяет формирование морфологического субстрата – воздушных полостей, в основе развития которых лежит деструкция межальвеолярных перегородок (альвеолярные полости), в ряде случаев сочетающаяся с повреждением стенок терминальных бронхиол (бронхиолярно-альвеолярные полости) и приводящие к формированию локальной панацинарной, а затем буллезной эмфиземы. Наличие полостей не проявляется клинически до момента развития спонтанного пневмоторакса, однако полости могут быть визуализированы при проведении компьютерной томографии.

■ ВЫВОДЫ

1. У всех пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом была диагностирована НДСТ различной степени выраженности, проявляющаяся в основном изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, органа зрения.
2. При патоморфологическом исследовании у пациентов со спонтанным пневмотораксом выявлены изменения структурных элементов ткани легких – формирование воздушных полостей, в основе развития которых лежит деструкция межальвеолярных перегородок, в ряде случаев сочетающаяся с повреждением стенок терминальных бронхиол и приводящая к формированию локальной панацинарной, а затем буллезной эмфиземы.
3. У детей, оперированных по поводу спонтанного пневмоторакса, определяются изменения со стороны плевры: толщина плевры неравномерная за счет фиброза и пролиферации мезотелия с очагами расслоения фиброзных волокон и фибриноидного некроза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murashko N.K., Piontkovsky A.S. Connective tissue dysplasia. *Distance learning*. 2011;3(79):46–53. (in Russian)
2. Shabalov N.P., Shabalova N.N. Current state of connective tissue dysplasia problem and importance of this pathology in clinical pediatric practice. *Pediatrics*. 2013;92(4):6–13. (in Russian)
3. Abakumova L.N. *Clinical forms of connective tissue dysplasia in children*. Sanct Petersburg, 2006. 36 p. (in Russian)
4. Nesterenko Z.V. Connective tissue dysplasia – medical and social phenomenon of the XXIth century. *PAIN. JOINTS. SPINE*. 2012;1(5):17–23. (in Russian)
5. Ivannikova A.S. (2015) *Features of the course of lower respiratory tract diseases in children with connective tissue dysplasia* (PhD Thesis). Voronezh, 129 p. (in Russian)
6. Nesterenko Z.V. The phenomenon of connective tissue dysplasia. *Ukrainian medical almanac*. 2008;11(4):105–109. (in Russian)
7. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes. *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18(2):86–89. (in Russian).
8. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M., Khomenya A.A., Govorova S.E. Clinical phenotypes of respiratory syndrome in patients with connective tissue dysplasia. *Pulmonologiya*. 2013;6:21–26. (in Russian)
9. Vershinina M.V., Grinberg L.M., Nechaeva G.I., Filatova A.S. Primary spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: clinical and morphological parallels. *Pulmonologiya*. 2015;25(3):340–349. (in Russian)