

УДК 616.24–002–008.811.9–06–092.9–053.2

А. А. Галаган, В. А. Дігтяр, Д. М. Лук'яненко

Гостра деструктивна пневмонія та піофібриноторакс в експерименті

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2023.3(80):21-26; doi 10.15574/PS.2023.80.21

For citation: Halahan AA, Dihtiar VA, Lukianenko DM. (2023). Acute necrotizing pneumonia and pyofibrinothorax in an experiment. Paediatric Surgery (Ukraine). 3 (80): 21-26. doi: 10.15574/PS.2023.80.21.

Сьогодні проблема діагностики та лікування гнійно-деструктивних захворювань бронхолегеневої системи в дітей залишається актуальною, що пов'язано з великою кількістю легенево-плевральних форм і ускладнень гострої гнійної деструктивної пневмонії.

Мета – встановити кореляції змін у легеневій тканині та плевральній порожнині зростаючого організму залежно від збудників пневмонії; вивчити механізми формування та розвитку піофібринотораксу.

Матеріали та методи. Проаналізовано характерні особливості патогістологічних змін тканин у паренхімі легень і прилеглих тканинах (вісцеральна та парієтальна плеври, відділи спайкоутворення) 45 нестатевозрілих лабораторних щурів, поділених на п'ять груп: контрольна група – інтактні тварини; друга – контаміновані *Klebsiella pneumoniae*; третя – *Staphylococcus aureus*; четверта – *Candida albicans*, п'ята – зі змішаною флорою (*Klebsiella pneumoniae*+*Staphylococcus aureus*) з приєднанням грибкової інфекції (*Candida albicans*).

Результати. Доведено, що формування масивного піофібринотораксу посилює змішана флора з приєднанням грибів, що є більш вираженим у п'ятій серії (групі) експерименту. Враховуючи дані, отримані експериментально, слід зазначити, що в разі виявлення грибків у посівах флори пацієнтів потрібно відносити таких осіб до групи ризику формування фібринотораксу.

Висновки. Морфологічні зміни тканин під впливом дії інфекційного агенту набувають свого максимуму на дев'яту добу експерименту ($p < 0,05$). Картина некротичної пневмонії є більш вираженою в п'ятій групі дослідних тварин, що морфологічно проявляється в більш масивній запальній інфільтрації (здебільшого за рахунок паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів), вогнищ деструкції та абсцедування паренхіми легень та має безпосередню асоціацію з полімікробною етіологією захворювання (*Klebsiella pneumoniae*+*Staphylococcus aureus*+*Candida albicans*) ($p < 0,05$). Формування масивного піофібринотораксу посилює змішана флора, особливо з приєднанням грибів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших цілях, а також закону України. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гостра деструктивна пневмонія, піофібриноторакс, мікрофлора, зростаючий організм.

Acute necrotizing pneumonia and pyofibrinothorax in an experiment

A. A. Halahan, V. A. Dihtiar, D. M. Lukianenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

Nowadays, the problem of diagnosis and treatment of purulent-destructive diseases of the bronchopulmonary system in children remains relevant, that is connected with a large number of pulmonary-pleural forms and complications of acute necrotizing pneumonia.

Purpose – to establish the correlation of changes in lung tissue and the pleural cavity of a growing organism, depending on the causative agents of pneumonia, elucidation and study of the mechanisms of pyofibrothorax formation and development.

Materials and methods. The characteristic features of histopathological tissue changes in the lung parenchyma and adjacent tissues have been analyzed (visceral and parietal pleura, adhesion formation sections) of 45 immature laboratory rats, divided into 5 groups: the control

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

group (intact animals), the Group 2 – contaminated with *Klebsiella pneumoniae*, the Group 3 – *Staphylococcus aureus*, the Group 4 – *Candida albicans* and the Group 5 with mixed flora (*Klebsiella pneumoniae*+*Staphylococcus aureus*) adding fungal infection (*Candida albicans*).

Results. It was proved that the formation of a massive pyofibrinotorax is enhanced by mixed flora with the addition of fungi, that is more pronounced in the fifth series (group) of the experiment. Taking into account the data obtained experimentally, we consider whether fungi are Lukianenko-obtained in cultures of patients' flora, they should be classified as a risk group of fibrothorax formation.

Conclusions. Morphological changes of tissues under the influence of the infectious agent reached their maximum on the ninth day of the experiment ($p < 0.05$). The pattern of necrotizing pneumonia is more pronounced in the Group 5 of experimental animals, which morphologically manifests itself in a more massive inflammatory infiltration (mostly due to rod- and segmented-nuclear neutrophils), foci of destruction and abscessation of the lung parenchyma and has a direct association with the polymicrobial etiology of the disease (*Klebsiella pneumoniae*+*Staphylococcus aureus*+*Candida albicans*) ($p < 0.05$). The formation of a massive pyofibrinotorax is enhanced by mixed flora, especially with the addition of fungi.

The study was carried out in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, as well as the law of Ukraine. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the article.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: acute destructive pneumonia, pyofibrinotorax, microflora, growing organism.

Вступ

Проблема діагностики та лікування ускладнень гнійно-деструктивних захворювань бронхолегеневої системи в дітей залишається актуальною та до кінця не вирішеною. Пов'язано це з великою кількістю легенево-плевральних форм і ускладнень гострої деструктивної пневмонії, що супроводжуються піофібринотораксом, який призводить до спайкоутворення в плевральній порожнині та розвитку фіброзних нашарувань з подальшою інвалідизацією цієї категорії хворих унаслідок порушення дихальної функції [1–5,7]. Але відомості про механізми розвитку та формування піофібринотораксу як прояву та ускладнення гострої гнійної деструктивної пневмонії (ГДП) у літературі висвітлені недостатньо та дотепер практично відсутні.

Особливості формування вказаного патологічного процесу за ГДП зумовлені передусім агресивністю мікрофлори та її характером, присутністю супутньої бактеріальної інфекції. Крім того, розвиток фібротораксу можливий як наслідок використання діатермокоагуляції та при інших впливах на плевральні листки, присутності сторонніх тіл у плевральній порожнині, різноманітних речовин (тальк із рукавичок, бавовняний пил із серветок тощо) [6,9,10].

Водночас, щоб мати змогу своєчасно запобігати та впливати на процеси розвитку й формування піофібринотораксу, слід розуміти пускові механізми та фактори ризику їхнього розвитку, але в літературі, на жаль, відсутні повідомлення з цього приводу. Тому для більш чіткого та достовірно обґрунтованого розуміння механізмів розвитку цих патологічних станів слід провести експериментальні дослідження та визначити головні фактори ризику й пускові механізми розвитку піофібринотораксу.

Одним із найвагоміших і значущих методів до-

слідження для визначення ступеня та характеру формування піофібринотораксу є морфологічний аналіз ушкоджених тканин із застосуванням спектра гістологічних забарвлень для більш якісної оцінки їхніх змін. Проведення саме такого методу на різних етапах захворювання дасть змогу об'єктивно оцінити характерні патогістологічні зміни для визначення найбільш патогномонічних інфекційних захворювань, що буде корелювати з клінічними проявами та впливати на тактику лікування пацієнта.

Мета дослідження – встановити кореляції змін у легеневій тканині та плевральній порожнині зростаючого організму залежно від збудників пневмонії; вивчити механізми формування та розвитку піофібротораксу.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано характерні особливості патогістологічних змін тканин у паренхімі легень і прилеглих тканинах (вісцеральна і парієтальна плеври, відділи спайкоутворення) 45 нестатевозрілих лабораторних щурів, поділених на п'ять груп: контрольна – інтактні тварини; друга – контаміновані *Klebsiella pneumoniae*; третя – *Staphylococcus aureus*; четверта – *Candida albicans*; п'ята – зі змішаною флорою (*Klebsiella pneumoniae*+*Staphylococcus aureus*) з приєднанням грибкової інфекції (*Candida albicans*) (табл. 1).

Експерименти на тваринах проведено відповідно до вимог Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших цілях, а також закону України [8].

Досліджено 85 гістологічних препаратів із вогнищ запалення в плевральній порожнині та паренхіми легень, що виготовлені з біопсійного матеріалу під час виконання аутопсії піддослідних тварин. Терміни взят-

Таблиця 1

Група тварин	Кількість тварин у групі	Контамінація
1-ша (контрольна)	9	Не контаміновані
2-га	9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
3-тя	9	<i>Staphylococcus aureus</i>
4-та	9	<i>Candida albicans</i>
5-та	9	<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Candida albicans</i>

Таблиця 2

Динаміка змін морфометричних показників фібринозних нашарувань на вісцеральній плеврі (мкм²)

Досліджувана група	Доба спостереження		
	3-тя	6-та	9-та
1-ша (контрольна)	0	–	–
2-га	5,54±0,017	5,77±0,006	40,24±0,004
3-тя	6,29±0,008	7,39±0,014	50,71±0,009
4-та	7,64±0,012	5,51±0,012	45,26±0,013
5-та	6,18±0,002	17,25±0,005	300,32±0,007

тя матеріалу на різних етапах експерименту – через 3, 6 та 9 діб після інфікування для оцінювання динаміки морфологічних змін. Гістологічні препарати забарвлені рутинно гематоксилином і еозином та трихромом за методом Masson–Goldner з наступною мікроскопією.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакету програм «Statistica v.6.1» (ліцензійний №AGAR909E415822FA). Описова характеристика кількісних даних включала середню арифметичну величину (M), її стандартну похибку (m) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Порівняння статистичних характеристик між дослідними групами тварин і в динаміці спостереження виконано за t-критерієм Стьюдента з поправкою Бонфероні на кількість порівнянь, між контрольною і дослідними групами – за критерієм Даннета. Відмінності прийнято достовірними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Перше гістологічне дослідження проведено на третю добу інфікування тварин. При цьому з'ясовано, що в кількісному співвідношенні інтенсивність запалення статистично вагомо не відрізнялася при зіставленні груп ($p > 0,05$). У першій групі досліджуваних тварин, які були інтактними, визначалися ознаки нерівномірного кровонаповнення судин та поодинокі нейтрофіли у міжальвеолярних перетинках. У другій, третій та четвертій групах відмічалися здебільшого однакові морфологічні зміни паренхіми легень ($p > 0,05$): подекуди вогнищеве потовщення міжальвеолярних перетинок за рахунок гіперплазії та гіпертрофії альвеолярного епітелію, їхньої інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ), вогнищеве – лімфоцитами та артеріальною гіперемією з дилатацією судин. Але найбільш виражені запальні зміни

спостерігалися в п'ятій групі досліджуваних тварин ($p < 0,05$) за рахунок більш вираженого дифузного потовщення міжальвеолярних перетинок унаслідок гіперплазії та гіпертрофії альвеолярного епітелію, інфільтрації сегментоядерними лейкоцитами з домішкою еритроцитів (рис. 1).

Також виявлено ділянки інтраальвеолярного накопичення рідини, вираженого повнокров'я судин і лейкоцитарний стаз у судинах, їхнє крайове стояння. Таким чином, можна зробити висновок, що лейкоцитарна інфільтрація в середньому була в 3,7 раза інтенсивнішою порівняно з другою, третьою і четвертою досліджуваними групами (рис. 2).

Також слід відмітити наявність характерних локальних реактивних змін на вісцеральній плеврі в досліджуваних групах, які були вивчені за допомогою вимірювання товщини нашарувань фібрину в п'яти зонах кожного мікропрепарату з визначенням середнього показника (табл. 2). За результатами порівняння інфекційно контамінованих досліджуваних груп із контрольною визначався прямий сильний зв'язок ($p < 0,05$), який був відсутній при порівнянні цих груп між собою ($p > 0,05$).

На шосту добу експерименту у двох групах досліджуваних тварин, контамінованих *Klebsiella pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*, відбулися незначні зміни у виразності інфільтрації ПЯЛ ($p > 0,05$). Під час порівняння з третьою добою в інфікованій групі *Candida albicans* значних змін у запальному інфільтраті не відбулося ($p > 0,05$). Значних змін у динаміці розвитку фібринозного плевриту не визначалося: товщина фібринозних нашарувань у вищезазначених трьох групах досягала приблизно $7,39 \pm 0,014$ мкм² (рис. 3).

У п'ятій групі з мікст-інфекцією під час дослідження паренхіми легень визначалися вогнища ви-

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

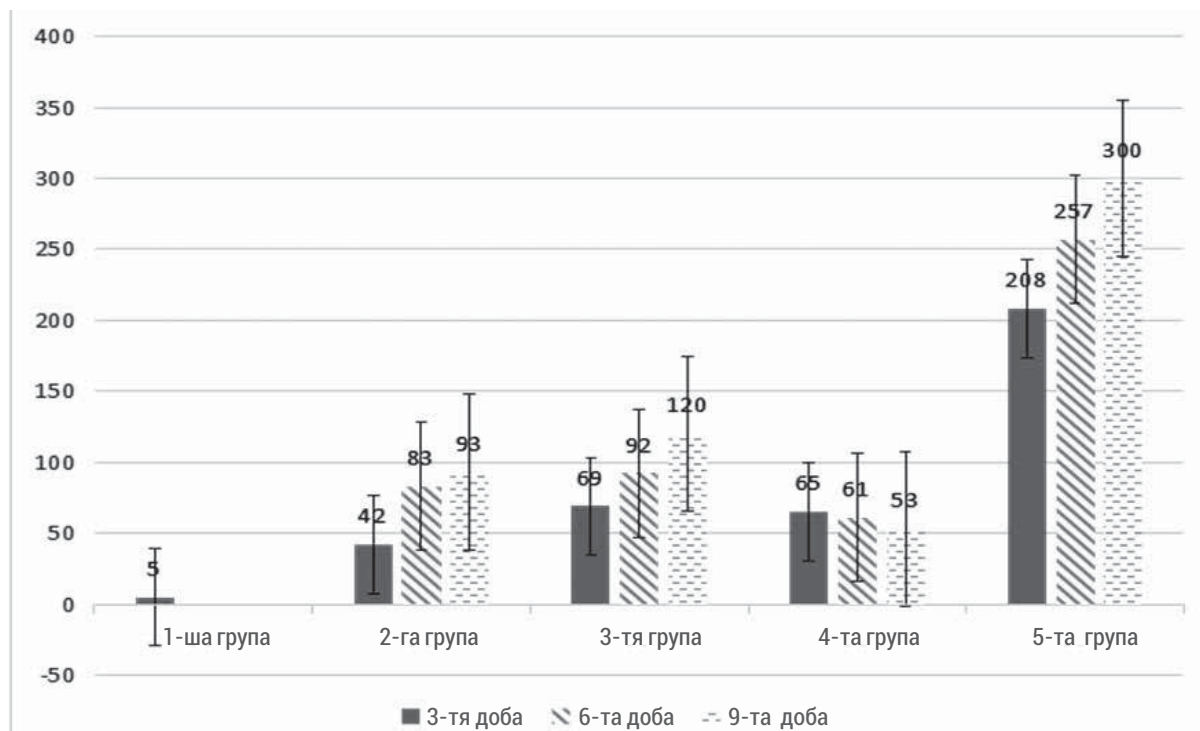
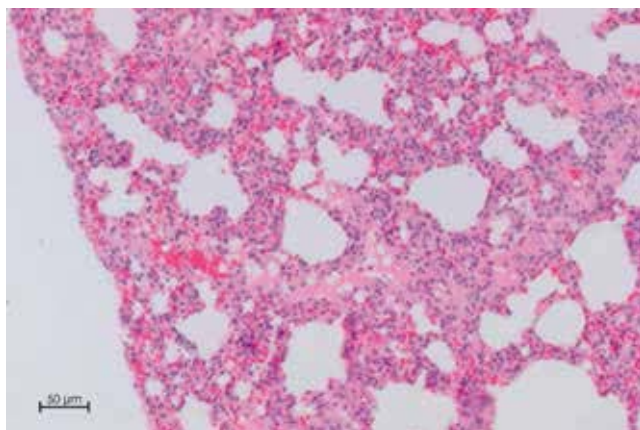


Рис. 1. Кількісні зміни інфільтрації поліморфноядерними нейтрофілами в досліджуваних групах у динаміці (клітин/клітин у полі зору)



Примітка: набряк, запальна інфільтрація та повнокров'я міжальвеолярних перетинок. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$.

Рис. 2. Гістологічна картина паренхіми легень п'ятої досліджуваної групи на третю добу спостереження

раженої запальної інфільтрації (ПЯЛ, макрофагами і лімфоцитами) з облітерацією просвіту альвеол, гіперпластичні та гіпертрофічні зміни альвеолярного епітелію, ділянки дистелектазів і виражена гіперемія судин (рис. 4).

Також слід відмітити характерні зміни на вісцеральній плеврі: визначалося виражене нашарування фібрину з домішкою ПЯЛ і початком формування піофібринотораксу, який є більш вираженим порівняно з іншими дослідними групами ($p < 0,05$), (рис. 5).

На дев'яту добу спостереження гістологічні зміни характеризувалися зростанням інтенсивності

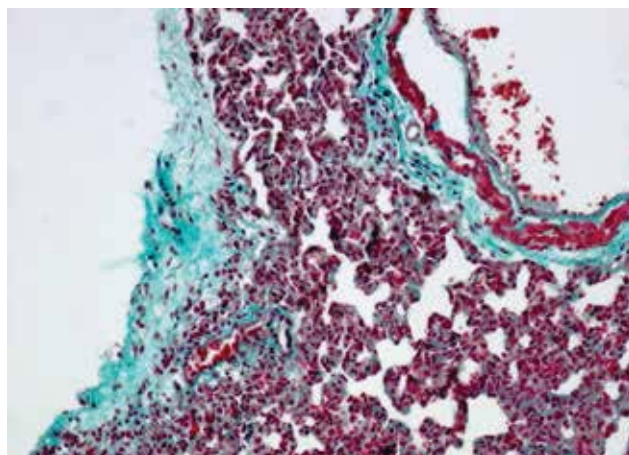
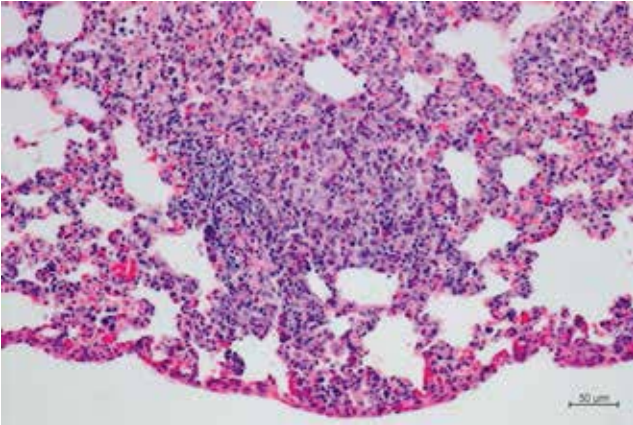


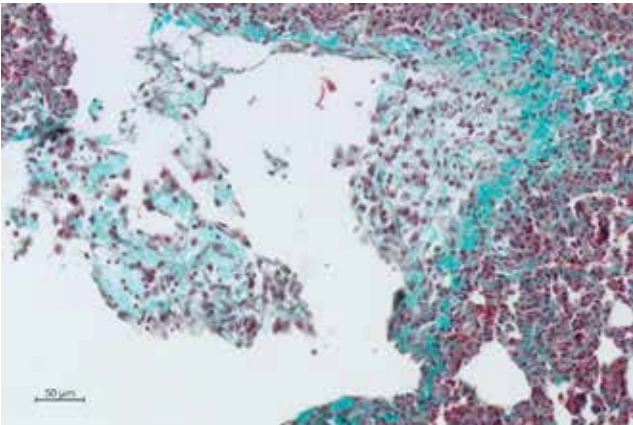
Рис. 3. Фібринозне запалення вісцеральної плеври дослідної групи контамінованої *Candida albicans* на шосту добу спостереження. Забарвлення трихромом за Masson-Goldner, $\times 200$

запальної реакції, насамперед за рахунок збільшення числа поліморфноядерних нейтрофілів. Під час порівняння другої, третьої та четвертої досліджуваних груп із моноінфекцією виразність запальної реакції не була патогномонічною і кількісно майже однаково виражалася у вигляді дифузної інфільтрації сегментоядерними лейкоцитами, гіперпластичними та дистрофічними змінами альвеолярного епітелію, гіперемією судин ($p > 0,05$). Слід відмітити зміни, що відбулися на вісцеральній плеврі вищезазначених дослідних груп: товщина фібринозних нашарувань із наявністю інфільтрації



Примітка: картина гострого запалення легень із вираженою інфільтрацією ПЯЛ, лімфоцитами, гіперемією судин і вогнищами гіпертрофічних змін альвеолярного епітелію. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 200$.

Рис. 4. Паренхіма легень п'ятої досліджуваної групи зі змішаною інфекцією на шосту добу спостереження



Примітка: поверхня вісцеральної плеври, вкрита фібринозно-лейкоцитарним ексудатом; виражений запальний процес паренхіми легень. Забарвлення трихромом за Masson–Goldner, $\times 200$.

Рис. 5. Гістологічна картина паренхіми легень досліджуваної групи з мікст-інфекцією на шосту добу спостереження

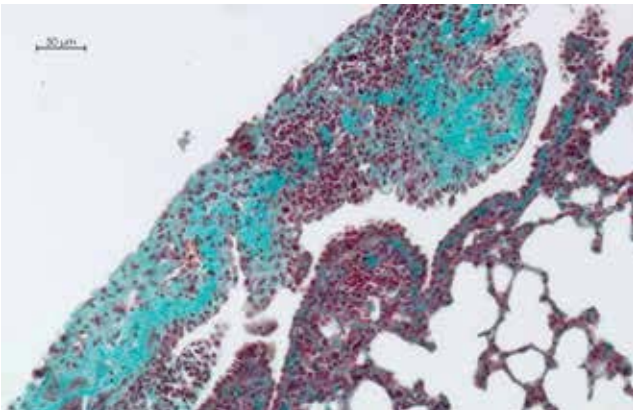
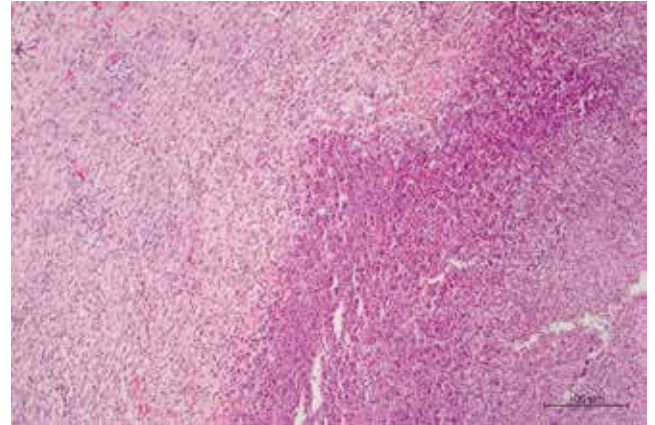


Рис. 6. Гістологічна картина фібринозного плевриту групи щурів, інфікованої *S. aureus*, на дев'яту добу дослідження; запальні зміни паренхіми легень. Забарвлення трихромом за Masson–Goldner, $\times 200$



Примітка: абсцес паренхіми легень із початком формування його капсули.

Рис. 7. Гістологічна картина паренхіми легень п'ятої досліджуваної групи на дев'яту добу спостереження. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$

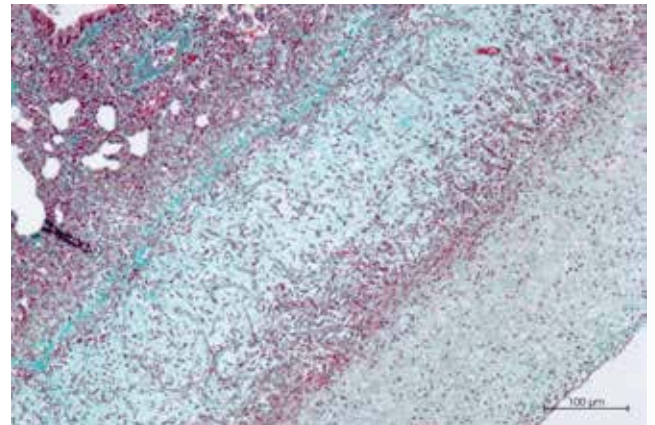


Рис. 8. Фібринозний плеврит із рясною запальноклітинною інфільтрацією; рясна запальна реакція паренхіми легень (п'ята дослідна група на дев'яту добу експерименту). Забарвлення трихромом за Masson–Goldner, $\times 200$

запальними клітинами збільшилася в середньому до $45,41 \pm 0,004$ μm^2 (рис. 6), що в 6,14 раза більше порівняно з даними на шосту добу дослідження.

Під час вивчення гістологічних препаратів п'ятої досліджуваної групи зі змішаною інфекцією відмічалися тяжкі та здебільшого непоправні зміни паренхіми легень, які виражалися в наявності зливних вогнищ некротичної деструктивної пневмонії та абсцедування (рис. 7).

На вісцеральній плеврі визначалися масивні нашарування фібрину з домішкою клітинного запального інфільтрату, що був представлений ПЯЛ і мав товщину близько $300,32 \pm 0,003$ μm^2 , що вкрай різнилося з показниками інших досліджуваних груп ($p < 0,05$) та було в 17,41 раза більшим порівняно з фібринозними нашаруваннями на шосту добу спостереження (рис. 8).

Оригінальні дослідження. Загальна хірургія

Обговорення

Результати порівняльного морфологічного дослідження розвитку ГГДП зростаючого організму в експерименті достовірно показали, що найбільш патогномонічні і найвиразніші зміни паренхіми легень та ознаки формування піофібринотораксу пов'язані саме з полімікробною етіологією захворювання, що підсилюються в разі приєднання грибової флори. Тому можна стверджувати, що приєднання грибової флори є одним із пускових механізмів початку формування піофібринотораксу при гострій деструктивній пневмонії в експерименті.

Висновки

Результати, отримані під час морфологічного дослідження та оцінювання окремих груп дослідних тварин, інфікованих тим чи іншим збудником, дають змогу сформулювати такі висновки:

Морфологічні зміни тканин під впливом дії інфекційного агента визначаються вже на третю добу та набувають свого максимуму на дев'яту добу експерименту ($p < 0,05$).

Картина некротичної пневмонії є більш виразною в п'ятій групі дослідних тварин, що морфологічно проявляється в більш масивній запальній інфільтрації (здебільшого за рахунок паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів), вогнищ деструкції та абсцедування паренхіми легень та має безпосередню асоціацію з полімікробною етіологією захворювання (*Klebsiella pneumoniae*+*Staphylococcus aureus*+*Candida albicans*) ($p < 0,05$).

Формування масивного піофібринотораксу посилює змішана флора, особливо з приєднанням грибів, що є більш вираженим у п'ятій серії (групі) експерименту.

Тому, враховуючи отримані експериментально дані, на нашу думку, у разі отримання грибків у посівах флори пацієнтів із пневмонією слід віднести таких хворих до групи ризику щодо формування фібротораксу та вжити відповідних заходів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів:

Дігтяр Валерій Андрійович – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, 13. <https://orcid.org/0000-0002-3182-2512>.

Галаган Андрій Анатолійович – асистент каф. дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, 13. <https://orcid.org/0000-0002-0249-226X>.

Лук'яненко Дмитро Миколайович – к.мед.н, доцент кафедри дитячої хірургії, ортопедії, травматології та оториноларингології ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, 13; тел. (067) 741 49 34. <https://orcid.org/0000-002-8245-2208>.

Стаття надійшла до редакції 21.06.2023 р., прийнята до друку 10.09.2023 р.

References/Література

1. Buteiets IF, Hryhorova MV, Zhuk NO. (2018). Pytannia likuvania destruktivnykh pnevmonii u ditei. Medytsyna tretoho tysyacholittia: zbirnyk tez mizhvuzivskoi konferentsii molodykh vchenykh ta studentiv, m. Kharkiv, 24 sichnia 2018 r. Kharkiv: KhNMU: 134–135. [Бутеець ІФ, Григорова МВ, Жук НО. (2018). Питання лікування деструктивних пневмоній у дітей. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, м. Харків, 24 січня 2018 р. Харків: ХНМУ: 134–135].
2. Clark JE, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. (2007). Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect.* 135: 262–269. doi: 10.1017/S0950268806006741.
3. De Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. (2020). Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 396 (10253): 786–798. doi: 10.1016/S0140-6736 (20) 31550-6-2.
4. Kelemen IYa, Savula MM, Didyk VS. (2018). The use of endobronchial valve occlusion in the comprehensive treatment of severe purulent-destructive pulmonary processes complicated by bronchopleural fistula. *Paediatric Surgery. Ukraine.* 4 (61): 42–45. [Келемен ІЯ, Савула ММ, Дідик ВС. (2018). Використання клапанної бронхоблокації у комплексному лікуванні важких гнійнодеструктивних процесів легень, ускладнених бронхоплевральними норицями. *Хірургія дитячого віку.* 4 (61): 42–45]. doi: 10.15574/PS.2018.61.42.
5. Kosulnikov CO, Snisar AV, Tarnopolsky SO, Bessedin OM, Karpenko CI, Kravchenko KV. (2018). Experience of using vacuum-therapy in thoracic surgery *Paediatric Surgery. Ukraine.* 4 (61): 55–60. [Косульников СО, Снісар АВ, Тарнопольський СО, Бесєдін ОМ, Карпенко СІ, Кравченко КВ. (2018). Досвід використання вакуум-терапії у торакальній хірургії. *Хірургія дитячого віку.* 4 (61): 55–60]. doi: 10.15574/PS.2018.61.55.
6. Le Roux DM, Zar HJ. (2017). Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease [published correction appears in *Pediatr. Radiol.* 2017. 47 (13): 1855]. *Pediatr. Radiol.* 47 (11): 1392–1398. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8.
7. Senstad AC, Surén P, Brauteset L, Eriksson JR, Høiby EA, Wathne K. (2009). Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr.* 98: 332–336. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01088.x.
8. Verkhovna Rada Ukrainy. (1986). Yevropeiska konventsia zakhystu khrebetnykh tvaryn, yaki vykorystovuiutsia v eksperymentalnykh ta inshykh tsiliaakh. [Верховна Рада України. (1986). Європейська конвенція захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших цілях]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text.
9. Weigl JA, Puppe W, Belke O, Neuss J, Bagci F, Schmitt HJ. (2005). Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr.* 217: 211–219. doi: 10.1055/s2004-822699.
10. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. (2019, Jul). Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol.* 36 (S2): S54-S57. Epub 2019 Jun 25. doi: 10.1055/s-0039-1691801. PMID: 31238360.