

К ВОПРОСУ ОБ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ: ДИФфузные НАРУШЕНИЯ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ

© Е.В. Бойцова¹, Д.Ю.Овсянников²

¹НИИ пульмонологии «Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова»;

²ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Поступила в редакцию: 20.02.2016

Принята к печати: 25.05.2016

Резюме. В обзоре литературы представлена актуальная информация о факторах риска, клинических особенностях, современных диагностических возможностях, прогнозе диффузных нарушений роста и развития легких как интерстициальных заболеваний, специфичных для раннего детского возраста. Диффузные нарушения роста и развития у детей отнесены к интерстициальным заболеваниям в связи с тем, что наряду с анатомическими дефектами легкого имеется значительное увеличение интерстициальной ткани. Диффузные нарушения развития легких — альвеолярная дисплазия, врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен являются редкими состояниями, формируются на ранних этапах эмбрионального развития, клинически проявляются в первые часы жизни тяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС) новорожденных, имеют неблагоприятный прогноз. Своевременная диагностика необходима для определения плана ведения пациента и прогноза болезни. Диффузные нарушения роста легких встречаются при различных состояниях: при бронхолегочной дисплазии и приобретенном хроническом заболевании легких у доношенных младенцев, различных хромосомных аномалиях, врожденных пороках сердца и других органов. Формируются как пренатально, так и постнатально и связаны с нарушением процесса легочной альвеолизации. Морфологи и рентгенологи нередко принимают эти изменения за эмфизематозные. Тяжесть клинического течения, осложнения, прогноз различаются при разных формах болезни. Диффузные нарушения роста являются факторами риска повторных респираторных заболеваний и способствуют их хроническому течению.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких; новорожденные; симплификация альвеол; тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС); врожденные пороки развития.

ON THE QUESTION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN CHILDREN: DIFFUSE DISORDERS OF GROWTH AND DEVELOPMENT OF THE LUNGS

© E.V. Boitsova¹, D.Yu. Ovsyannikov²

¹Research Institute of Pulmonology, First St Petersburg State Medical University, Russia;

²Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):104-112

Received: 20.02.2016

Accepted: 25.05.2016

Abstract. The literature review provides current information on risk factors, clinical features, advanced diagnostic capabilities, prognosis diffuse disorders of growth and development of lung like interstitial lung disease specific to early childhood. Diffuse disorders of growth and development in children assigned to interstitial disease, due to the fact that along with anatomical defects of the lung, there is a significant increase in the interstitial tissue. Diffuse lung development disorders — acinar dysplasia, congenital alveolar dysplasia, and alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins is a rare condition, clinically manifested in the first hours of life, severe RDS infants, have a poor prognosis. Early diagnosis is essential for determining the management plan and prognosis of the disease. Diffuse lung disorders of growth occur in different states: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary pathology in the neonatal period as in full-term baby so, chromosomal anomalies (trisomy 21 chromosome) and congenital heart diseases at chromosomal anomalies, and without them, congenital defects of other organs. Growth disorders formed as prenatally and postnatally and reflective of abnormalities of alveolarization. Pathology and radiology interpretation often noted the presence of emphysematous changes in these cases. The severity of the clinical course, complications, prognosis can vary in different forms. Lung growth disorders are risk factors for recurrent respiratory diseases and contribute to their chronic course.

Keywords: interstitial lung disease; neonates; simplification of the alveoli; severe respiratory distress syndrome; congenital malformations.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ, синоним: диффузные заболевания легких) являются гетерогенной группой болезней, при которых в патологический процесс в первую очередь вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, выявляемым при рентгенологическом исследовании [4]. Нарушения роста и развития легких в нашей стране традиционно относят к врожденным порокам развития легких, связанных с недоразвитием легочных структур [5]. Согласно классификации, предложенной экспертами Американского торакального общества (ATS) в 2013 г., нарушения роста и развития легких у детей отнесены к интерстициальным заболеваниям, что связывается с тем, что наряду с грубым нарушением анатомических структур легкого имеется значительное увеличение интерстициальной ткани [19, 31]. Нарушения роста и развития легких считаются патологией, специфичной для детского возраста, и не диагностируются у взрослых. Самые грубые морфологические изменения описаны при диффузных нарушениях развития легкого, которые формируются на ранних стадиях развития. В группу диффузных нарушений развития легкого включены ацинарная дисплазия, альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (табл. 1) [31]. Распространенность и этиология диффузных нарушений развития легких не установлена, предполагается, что их формирование связано с нарушением первичных молекулярных механизмов легочного и/или сосудистого развития. Клинически данные патологические состояния проявляются тяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС) у доношенных новорожденных в первые часы жизни, характеризуются высокой легочной

гипертензией и рефрактерны к любым терапевтическим вмешательствам. Диагностика на основании клинических симптомов практически невозможна, диагноз подтверждается данными биопсии или аутопсии [8, 19, 32]. Ацинарная дисплазия (АД, синоним: врожденная ацинарная дисплазия) характеризуется остановкой легочного развития в псевдогландулярной или ранней кананикулярной фазах [19, 32]. Псевдогландулярная фаза продолжается с 6 до 16 недель внутриутробного развития и следует за первой — эмбриональной фазой. К 16 неделям гестации образуются все ветви бронхиального дерева от трахеи до терминальных бронхиол, которые слепо заканчиваются в окружающей мезенхиме, газообмен в таком легком не возможен [10, 35]. АД считается редкой патологией, с 1998 по 2010 г. опубликовано 8 случаев АД [32]. Во всех опубликованных случаях течение беременности у матерей было нормальным. Изучение семейного анамнеза подтвердило, что в 2 из 8 семей имелись случаи ранней смерти детей от респираторных проблем [10, 32, 35]. Антенатально у части детей отмечалась задержка роста плода, олигогидроамнион или полигидроамнион. У 2 из 8 новорожденных обнаружены пороки развития — ренальная дисплазия и правоплежательная дуга аорты [22, 38]. Клинические симптомы АД неспецифичны. При рождении ребенок может иметь нормальные значения по шкале Апгар, но уже в первые часы после рождения появляются симптомы тяжелой дыхательной недостаточности. Рентгенологически определялось диффузное снижение прозрачности легочной ткани, напоминающее респираторный дистресс-синдром недоношенных (РДСН) [24, 32]. Характерна высокая легочная гипертензия, шунтирование крови справа налево через фетальные коммуникации. Больные с первых часов жизни нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при отмене респираторной под-

Таблица 1

Схема классификации диффузных нарушений развития и роста легкого у детей (ATS)

Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве	
<i>А. Диффузные нарушения развития легких</i>	
1.	Ацинарная дисплазия
2.	Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия
3.	Альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен
<i>В. Нарушения роста легких</i>	
1.	Легочная гипоплазия
2.	Хроническое заболевание легких новорожденных <ul style="list-style-type: none"> • Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия) • Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев
3.	Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями <ul style="list-style-type: none"> • Трисомия 21-й хромосомы • Другие
4.	Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений

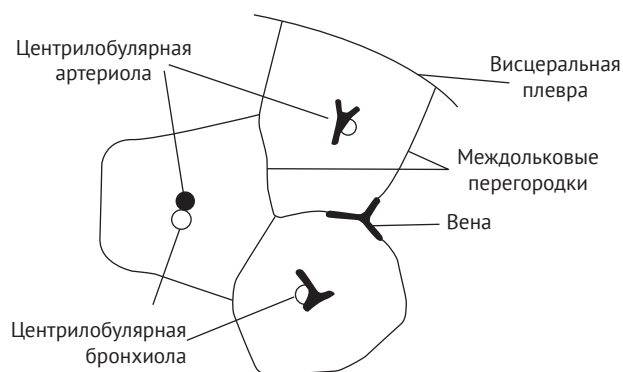


Рис. 1. Нормальное расположение анатомических структур внутри легочной дольки (поперечное сечение)

держки летальность составляла 100 % [22]. Диагноз подтверждался при аутопсии или биопсии легких. Внешне легкие имели правильное деление на доли, но маленькую величину, которая определялась снижением соотношения веса легкого к весу тела (в норме данный показатель составляет $> 0,012$). При микроскопии обнаруживались почти полное отсутствие альвеол, слепо заканчивающиеся терминальные бронхиолы, окруженные интерстициальной тканью, содержащей многочисленные дилатированные кровеносные сосуды. Количество интерстициальной ткани было значительно увеличено, отмечалось нарушение формирования хрящевых пластинок бронхов [11, 19, 24, 32]. J.C. Rutledge и P. Jensen (1986) описали формирование бронхогенных кист дистальнее терминальных бронхиол, подобно кистозной мальформации [38].

Другой формой нарушения развития легкого является врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД), которая характеризуется остановкой развития легкого в кананикулярную фазу пренатального роста на сроке 17–24 недели, когда эффективный газообмен еще невозможен [8, 19, 20]. Впервые термин «врожденная альвеолярная дисплазия» использовал Н.Е. Мас Mahon в 1947 г. при описании данных аутопсии трех новорожденных младенцев, погибших в первые дни жизни от дыхательных нарушений, при морфологическом исследовании легких определялось «очень мало альвеол и очень много интерстициальной ткани». Кроме легочных изменений во всех случаях обнаруживались пороки развития других органов и систем: дефект желудочковой перегородки, гипоплазия мозга, добавочная селезенка, стриктуры мочеточников [33]. Клиническое течение ВАД не отличается от АД. Вскоре после рождения у доношенных младенцев появляются признаки тяжелой дыхательной недостаточности и персистирующей легочной гипертензии, летальность составляет 100 %. При гистологическом исследовании немногочисленные альвеолы

имели большие размеры, альвеолярные перегородки утолщены и содержали примитивную мезенхиму, не имеющую зрелых коллагеновых волокон, отмечалось обилие кровеносных сосудов, при этом бронхиальный эпителий хорошо дифференцирован [11, 19, 20].

Альвеоларно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД/АРЛВ) — редкая врожденная патология легких, которая характеризуется нарушением развития легочной ткани и легочных сосудов. Типичными признаками АКД/АРЛВ являются нарушение развития легочной дольки (остановка внутриутробного развития на поздней каналикулярной или ранней саккулярной стадиях) и изменение положения легочных вен (смещение их из нормального положения внутри легочной септы в бронхососудистый пучок, рядом с долевой легочной артерией) (рис. 1) [9, 18, 19, 27].

Первая публикация относится к 1981 г., в настоящее время в мировой литературе опубликовано более 200 случаев этого заболевания [18]. В 2012 г. в нашей стране А.И. Федоров и др. диагностировали и опубликовали случай АКД/АРЛВ у новорожденной девочки [7]. Считается, что часть случаев остается нераспознанными, так как диагностика зависит от гистологического исследования легочной ткани и знаний морфологов об этой патологии [19, 20]. Среди всех опубликованных случаев 10 % были семейными, что предполагает возможность наследственной природы болезни [13, 18]. Генетическое исследование подтвердило наличие микроделений или точечных мутаций в кластере генов FOXF на хромосоме 16q24, подобные изменения были идентифицированы у 40 % младенцев с АКД/АРЛВ и сопутствующими пороками развития других органов и систем [22, 41].

Гистологические признаки заболевания включают в себя уменьшение числа и симплификацию

(упрощение) альвеол; дефицит легочных капилляров, которые отделены от альвеолярного эпителия; утолщение альвеолярных перегородок за счет интерстициальной ткани; гипертрофию медики мелких легочных артерий и маскулинизацию дистальных артериол; нарушение расположения легочных вен, которые смещаются к легочным артериолам, могут иметь с ними общую адвентициальную оболочку (рис. 2) [13]. В 30% случаев наблюдаются лимфангиоэктазии [20, 24].

В результате этих изменений кровь, входящая в ацинус, дренируется через аномальные (смещенные) легочные вены, что приводит к нарушению оттока крови и окклюзии легочной циркуляции [9, 13, 24]. В работах, опубликованных в различных странах, посвященных этой патологии, большинство детей (90%) родились доношенными, имели нормальный вес и нормальную оценку по шкале Апгар [13, 27]. Пренатальные факторы риска не были идентифицированы.

Симптомы заболевания начинались, как правило, через 24–48 часов после рождения, но описаны случаи поздней манифестации болезни, через несколько недель после рождения и даже в возрасте 3 и 7 месяцев [9, 39]. В начале болезни характерны признаки тяжелой острой дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности. В периоде новорожденности АКД/АРЛВ трудно отличить от других состояний, при которых наблюдается персистирующая легочная гипертензия. Все терапевтические вмешательства неэффективны или дают временный эффект, дыхательная недостаточность персистирует [16, 24, 40]. В первое время при рентгенографии грудной клетки наблюдается диффузное снижение прозрачности легочных полей или симптом «матового стекла», иногда рентгенограмма может быть

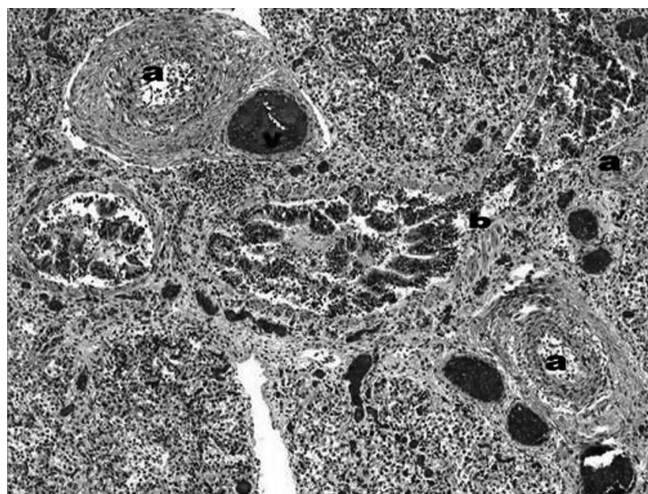


Рис. 2. Дольковая легочная артерия с утолщенной срединной оболочкой (а); расширенная легочная вена, имеющая с ней одну общую адвентицию (v); дилатированная бронхиола (b)

полностью нормальной. Затем изменения нарастают и становятся похожими на рентгенологические признаки, наблюдаемые при РДСН или у больных с врожденным дефицитом белков сурфактанта [24]. Пневмоторакс и/или пневмомедиастинум отмечаются у 50% пациентов, возможно, как следствие агрессивной респираторной поддержки или комбинация этих факторов [13, 24]. Данные о рентгенологических изменениях при компьютерной томографии легких (КТЛ) в имеющихся публикациях отсутствуют. Экстрапульмональные пороки развития отмечены у 50–80% больных АКД/АРЛВ. Выявление пороков развития других органов и систем у детей с тяжелой дыхательной недостаточностью, легочной гипертензией, не отвечающих на терапию, может быть ключом к диагнозу АКД/АРЛВ (табл. 2) [13, 31, 33]. Кроме множественных поро-

Таблица 2

Пороки развития различных органов и систем у новорожденных с АКД/АРЛВ

Система	Аномалии
Желудочно-кишечный тракт и селезенка	Мальротация кишечника, атрезия пищевода, трахеоэзофагеальная фистула, атрезия ануса, грыжа пупочного канатика, стеноз двенадцатиперстной кишки, отсутствие желчного пузыря, дивертикул Меккеля, артериовенозная мальформация печени, заворот тонкого кишечника, мегаколон, отсутствие или уменьшение числа ганглиозных клеток в кишечнике, кольцевидная поджелудочная железа, аспления
Мочеполовая система	Двусторонний гидронефроз, гипертрофия мочевого пузыря, гидроуретер, стеноз мочеточников, двурогая матка, крипторхизм
Сердечно-сосудистая система	Гипоплазия левого сердца, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия, двусторонний аортальный клапан, открытый аортальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, четырехстворчатый клапан легочной артерии, клапанный и подклапанный стеноз легочной артерии, мальформации митрального и трикуспидального клапанов, ретроэзофагеальная подключичная артерия, отсутствие правой пупочной артерии, впадение левой полой вены в коронарный синус, отсутствие правой пупочной артерии, трехкамерное сердце

ков развития АКД/АРЛВ может сочетаться с хромосомными аномалиями, например с синдромом Дауна [39].

Прижизненная диагностика этой патологии очень сложна. Генетическое тестирование показано при подозрении на эту патологию, но отрицательный результат не исключает диагноза [13, 24]. Окончательный диагноз устанавливается на основании гистологических изменений в легочной ткани. В 90 % опубликованных случаев диагностика была осуществлена на основании результатов аутопсии, и только в 10 % была выполнена прижизненная диагностика при помощи легочной биопсии [20, 40]. Несмотря на то что больные кажутся слишком тяжелыми для оперативного вмешательства, по мнению специалистов, при подозрении на эту патологию биопсия необходима для определения плана ведения и прогноза болезни, так как летальность при АКД/АРЛВ составляет 100 % [9, 18, 19, 34].

Дифференциальный диагноз при подозрении на диффузные нарушения развития легких проводится с идиопатической персистирующей легочной гипертензией новорожденных, с другими ИЗЛ, характерными для периода раннего детства, с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, протекающими с цианозом, нейромышечными заболеваниями и инфекционно-воспалительными заболеваниями периода новорожденности, в частности с сепсисом [34, 36].

Лечебные мероприятия, как правило, малоэффективны [21, 30, 42]. Публикации случаев поздней манифестации АКД/АРЛВ, хотя причина такого течения пока не установлена, позволяют предположить возможность существования легких форм и более длительного выживания [29, 39]. Дальнейшая идентификация генетических механизмов, участвующих в патогенезе АКД/АРЛВ, вероятно, позволит прояснить происхождение болезни и уточнить особенности дефекта легочной васкуляризации.

Диффузные нарушения роста легких, связанные с пренатальными и постнатальными дефектами альвеоляризации, включают легочную гипоплазию при хроническом заболевании легких новорожденных (бронхолегочная дисплазия) и приобретенных хронических заболеваниях легких у доношенных младенцев, а также структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями и врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений [19, 31]. Считается, что легочная гипоплазия является частой причиной смерти в перинатальном периоде. J.S. Wigglesworth и R. Desai (1982) при морфологическом исследовании наблюдали гипопластичные легкие в 14,5 % всех выполненных перинатальных аутопсий [47].

A.N. Husain и R.G. Hessel (1993) выявляли гипоплазию легкого в 26 % всех морфологических исследований у плодов, новорожденных и младенцев, начиная с 18 недель гестации и до 2-летнего возраста, и рассматривали ее как причину неблагоприятного исхода в этой группе в 22 % случаев [25].

Морфологически эта патология проявляется процессом лобулярной симплификации альвеолярной ткани с дефицитом альвеолярной септации, расширением и изменением формы альвеол, которые могут описываться как эмфизематозные изменения при рентгенологическом исследовании [20, 24]. По мнению G.H. Deutsch et al. (2007), нарушения роста легкого и симплификация альвеолярной ткани могут быть не распознаны морфологами и также ошибочно приняты за эмфизематозные изменения. Они считают, что при морфологической оценке легочной ткани, в том числе и при биопсии, обязательно должна оцениваться величина, форма и количество альвеол [19]. Причины нарушения альвеоляризации легкого до конца не установлены, но известно, что на этот процесс оказывает влияние гипоксия и гипероксия, ИВЛ, дефицит питания, высокий уровень провоспалительных цитокинов и экзогенные стероиды [14, 45]. Кроме этого, нарушения роста легкого связывают с большим числом различных внутриутробных аномалий, следствием которых является нарушение дыхательных движений плода или ограничение внутригрудного пространства, например олиго- или полигидроамнион, деформации грудной клетки, а также наличие дополнительных внутригрудных или внутрибрюшных масс (например, диафрагмальная грыжа или секвестрация легкого), нейромышечные повреждения, приводящие к нарушению функции диафрагмы (табл. 3) [29, 37, 43, 44, 45].

Морфологические особенности легочной гипоплазии изучены на примере диафрагмальной грыжи, при которой происходит смещение органов брюшной полости в грудную полость и механическое уменьшение внутригрудного объема и формируется значительная гипоплазия легкого [43, 44]. Обычно легкое на стороне грыжи уменьшено в размере (15–25 % ожидаемого легочного объема), противоположное легкое также гипоплазировано (50–75 % объема). Известно, что со временем и под влиянием респираторной терапии при визуальном осмотре такое легкое может выглядеть повышено воздушным и даже увеличенным в объеме [20, 24].

Гистологическими признаками, подтверждающими гипоплазию, являются симплификации легочных долек и недостаточное число альвеол в ацинусе. Радиальный альвеолярный счет считается методом, позволяющим документировать лобулярную симпли-

Таблица 3

Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с легочной гипоплазией

Механизм	Патологические состояния и заболевания
Уменьшение внутригрудного объема	Диафрагмальная грыжа Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация Легочная секвестрация Фетальный гидроторакс (водянка плода) Врожденные деформации грудной клетки Ахондроплазия Незавершенный остеогенез Внутригрудная нейробластома Эвентрация диафрагмы
Пролонгированный олигогидроамнион	Агенезия почек Врожденная обструкция мочевыводящих путей Двусторонняя почечная дисплазия Двусторонний поликистоз почек Пролонгированный преждевременный разрыв околоплодных оболочек
Уменьшение фетальных дыхательных движений	Внутриутробные повреждения центральной нервной системы, в особенности ствола головного мозга, спинного мозга Внутриутробные повреждения диафрагмального нерва Врожденный множественный артрогрипоз Прием матерью во время беременности антидепрессантов
Врожденные пороки сердца с нарушением легочной гемодинамики	Тетрада Фалло Гипоплазия правого сердца Гипоплазия легочной артерии Синдром ятагана с правосторонней гипоплазией

фикацию, и выполняется подсчетом числа альвеол, пересекающих линию, соединяющую центр респираторной бронхиолы и ближайшую внутридольковую перегородку или плевру. Этот показатель равен 5 у доношенных новорожденных и становится равным 9–10 к годовалому возрасту, при легочной гипоплазии он снижен (рис. 3). По мнению морфологов, этот тип морфометрии эффективен при оценке большого числа ацинусов, что увеличивает воспроизводимость результатов. В случае биопсии диагноз легочной гипоплазии подтверждается при помощи оценки архитектоники воздушных пространств, выявления увеличения величины и изменения формы альвеол, что распознается как симплификация, вызванная дефицитом вторичной альвеолярной септации [8, 20].

Постнатальная форма аномального роста легких — бронхолегочная дисплазия (синоним: хроническое заболевание легких новорожденных). При бронхолегочной дисплазии (БЛД), связанной с крайне низким гестационным возрастом, главными изменениями являются нарушения альвеоляризации легкого, которые, вероятно, сохраняются в течение всей жизни [2, 8, 26, 28]. Области гиперинфляции при КТЛ у детей с БЛД соответствуют альвеолярному расширению, симплификации и уменьшению васкуляризации, линейные и субплевральные затенения отражают фиброз интерстициальной ткани [8, 24]. Нарушения альвеолярного развития, подобные изменениям, выяв-

ляемым при БЛД, обнаружены и у доношенных младенцев, имеющих хроническую легочную патологию, начавшуюся в периоде новорожденности [19, 24].

Некоторые хромосомные аномалии, врожденные пороки сердца (ВПС) и сосудов считаются факторами риска аномального легочного развития

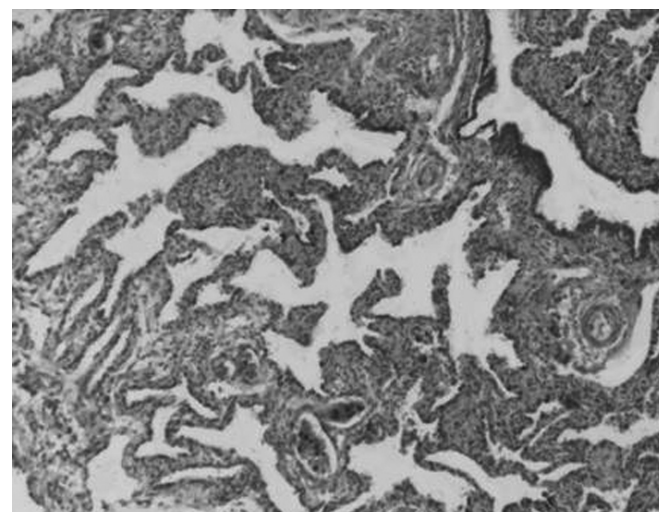


Рис. 3. Результаты морфометрии у ребенка в возрасте 5 мес. (аутопсия). Подсчет числа альвеол, пересекающих линию, соединяющую центр респираторной бронхиолы и ближайшую внутридольковую перегородку или плевру. Альвеолярно-радиальный счет равен 2 у ребенка в 5-месячном возрасте (препарат Т.Г. Траль)

и роста. Причины, которые могут нарушать альвеолярный рост у данных пациентов, в настоящее время до конца не установлены. Морфологические признаки нарушения альвеолярного развития, связанные с хромосомными аномалиями и ВПС, очень сходны с изменениями архитектоники легких при недоношенности и легочной гипоплазии, но различаются по клиническому течению основного заболевания. Лучше всего изучены изменения в легких при синдроме Дауна. Гистологические исследования показали увеличенный размер альвеол при общем уменьшении их числа и расширении альвеолярных ходов, что позволяет предположить недостаточную альвеоляризацию легких. Число альвеол у пациентов с синдромом Дауна составляет от 58 до 83% от должнствующего независимо от наличия ВПС. Недоразвитие легких у детей с данным синдромом проявляется в течение раннего постнатального периода роста альвеол и сохраняется на протяжении всей дальнейшей жизни [15, 17, 48]. Выполнение КТЛ (компьютерная томография легких) позволяет визуализировать нарушения легочной архитектоники, перилобулярные затенения и ослабление легочного рисунка на уровне доли. Для поражения легких у детей с синдромом Дауна типичными изменениями являются субплевральные кисты. Описание субплевральных кист, обнаруженных при аутопсии у двух детей с синдромом Дауна и ВПС, было впервые опубликовано в 1986 г. [29]. Субплевральные кисты крайне трудно распознаваемы методами рутинной рентгенологии, но хорошо идентифицируются при КТ грудной клетки и гистологическом исследовании и выявляются в 20–36% случаях у детей с синдромом Дауна [12, 23, 29, 46]. Нарушения легочного роста с лобулярной симплификацией и расширением альвеол обнаружены у доношенных новорожденных с X-сцепленной мутацией гена филамина А (FLANA). Эта патология является генетическим синдромом, который характеризуется перивентрикулярной гетеротопией серого вещества головного мозга, кардиоваскулярными нарушениями, дисплазией костной и соединительной ткани, а также нарушением роста легочной ткани. Поражение легких, как и в других случаях диффузных нарушений роста, выражается в уменьшении числа, увеличении размеров и изменения формы альвеол, осложняется легочной гипертензией, ведет к прогрессирующей дыхательной недостаточности у младенцев. Рентгенологические находки при данном синдроме включают диффузное обеднение легочного рисунка и повышение прозрачности, напоминающие эмфизематозные изменения [43]. Аналогичные изменения в легких обнаружены также у детей со скелетными дисплазиями и синдромом Элерса–Данлоса [20, 43].

Этиопатогенетическое лечение при нарушениях роста и развития легкого не разработано. Исключением является БЛД, а также пороки развития, при которых используются хирургические вмешательства. В раннем периоде большое значение имеют кислородотерапия, адекватное питание, покрывающие потребности и энергетический дефицит, профилактика инфекций [1, 3, 6]. При подозрении на нарушение роста и развития легкого ряд авторов высказывается о необходимости воздерживаться от использования стероидной терапии или, по крайней мере, четко определить все «за» и «против», учитывая тормозящее влияние гормонов на процессы альвеоляризации легкого [8, 45].

Течение и прогноз диффузных нарушений роста и развития легкого зависят от клинической формы болезни, распространенности изменений и тяжести сопутствующей патологии. Диффузные нарушения развития легкого на данном этапе развития медицины характеризуются тяжелым течением и стопроцентной летальностью, терапевтические вмешательства при этих состояниях, как правило, имеют только временный эффект. Своевременная диагностика этой патологии, определения плана ведения и прогноза болезни является главной задачей врача в этих случаях. Диффузные нарушения роста встречаются при различных состояниях, в ряде случаев протекают более благоприятно, являются факторами риска повторных респираторных заболеваний и способствуют их хроническому течению. Совершенствование знаний о нарушениях роста и развития легкого улучшит диагностику этой патологии, обеспечит правильный подход к терапии и профилактике осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., ред., Намазова-Баранова Л.С., Давыдовой И.В., ред. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: Руководство для практических врачей. – М.: ПедиатрЪ, 2013. [Baranov AA. Ed. by LS Namazova-Baranova, IV Davydovoy. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkhologochnoy displazii. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachey.* Moscow: Pediatr; 2013. (In Russ).]
2. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5. – №1. – С. 5–11. [Boytsova EV, Bogdanova AV, Ovsyannikov DY. *Posledstviya bronkhologochnoy displazii dlya respiratornogo zdorov'ya detey, podrostkov i molodykh vzroslykh. Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2013;5(1):5-11. (In Russ).]

3. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики // Педиатрия. – 2013. – Т. 92. – № 5. – С. 32–39. [Degtyareva EA, Ovsyannikov DY, Zaytseva NO, Shokin AA. Legochnaya gipertenziya i legochnoe serdtse u detey s bronkhologochnoy displaziey: faktory riska, diagnostika, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. *Pediatriya*. 2013;92(5):32-39. (In Russ).]
4. Илькович М.М., ред., Кокосов А.Н., ред. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. – СПб.: Нормедиздат, 2005. [Ed by MM Il'kovich, AN Kokosov. *Interstitsial'nye zabolevaniya legkikh. Rukovodstvo dlya vrachey*. Saint Petersburg: Normedizdat; 2005. (In Russ).]
5. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество, 2009. [Klassifikatsiya klinicheskikh form bronkhologochnykh zabolevaniy u detey. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2009. (In Russ).]
6. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Ред. Л.Г. Кузьменко. – М.: МДВ, 2010. [Ovsyannikov DYU. *Sistema okazaniya meditsinskoй pomoshchi detyam, stradayushchim bronkhologochnoy displaziey. Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey*. Ed. by L.G. Kuz'menko. Moscow: MDV; 2010. (In Russ).]
7. Федоров И.А., Степанов О.Г., Пушкарева Ю.Э. Врожденная альвеоларно-капиллярная дисплазия легких у новорожденного ребенка // Вестник ЮУрГУ. – 2012. – Т. 42. – С. 127–128. [Fedorov IA, Stepanov OG, Pushkareva YE. *Vrozhdenная al'veolyarno-kapillyarnaya displaziya legkikh u novorozhdenного rebenka*. *Vestnik YuUrGU*. 2012;42:127-128. (In Russ).]
8. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, et al. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2005;25:1047-1073. doi: 10.1148/rq.254055019.
9. Ahmed S, Ackerman V, Faught P, et al. Profound hypoxemia and pulmonary hypertension in a 7-month-old infant: late presentation of alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:e43-e46. doi: 10.1097/PCC.0b013e31818e383e.
10. Al-Senan KA, Kattan A, Al-Dayel FH. Congenital acinar dysplasia. Familial cause of a fatal respiratory failure in a neonate. *Saudi Med J*. 2003;24:88-90.
11. Armes JE, Ashworth M, Mifsud W. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J Clin Pathol*. 2015;68:100-110. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202685.
12. Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA, et al. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr Radiol*. 2008;38:280-4. doi: 10.1007/s00247-007-0699-3.
13. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar Capillary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:172-179. doi: 10.1164/rccm.201010-1697CI.
14. Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald J.A. Lung growth and development. NY: Marcel Dekker; 1997:1-35.
15. Cooney TP, Wentworth PJ, Thurlbeck WM. Diminished radial count is found only postnatally in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1988;5:204-209. doi: 10.1002/ppul.1950050405.
16. Cullinane C, Cox PN, Silver MM. Persistent pulmonary hypertension of the newborn due to alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Pathol*. 1992;12:499-514. doi: 10.3109/15513819209024200.
17. Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, et al. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:171-176. doi: 10.1017/S0012162205000319.
18. Deterding RR. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2010;23(1):23-31. doi: 10.1089/ped.2010.0011.
19. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1120-8. doi: 10.1164/rccm.200703-393OC.
20. Dislop MD. Diagnostic pathology of diffuse lung disease in children. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2010;23(1):69-84. doi: 10.1089/ped.2010.0007.
21. Fliman P, deRegnier R, Kinsella JP, et al. Neonatal extracorporeal life support: impact of new therapies on survival. *J Pediatr*. 2006;148:595-599. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.024.
22. Gillespie LM, Fenton AC, Wright C. Acinar dysplasia: a rare cause of neonatal respiratory failure. *Acta Pediatr*. 2004;93:712-713. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb03003.x.
23. Gonzalez OR, Gomez IG, Recalde AL, et al. Postnatal development of the cystic lung lesion of Down syndrome: suggestion that the cause is reduced formation of peripheral air spaces. *Pediatr Pathol*. 1991;11:623-33. doi: 10.3109/15513819109064794.
24. Guillermin IR. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2010;23(1):43-69. doi: 10.1089/ped.2010.0010.
25. Husain AN, Hessel RG. Neonatal pulmonary hypoplasia: An autopsy study of 25 cases. *Pediatr Pathol*. 1993;13:475-84. doi: 10.3109/15513819309048237.

26. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol.* 1998;29:710-717. doi: 10.1016/S0046-8177(98)90280-5.
27. Janney CG, Askin FB, Kuhn C. Congenital alveolar capillary dysplasia- an unusual cause of respiratory distress in the newborn. *Am J Clin Pathol.* 1981;76:722-727. doi: 10.1093/ajcp/76.5.722.
28. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46:641-643. doi: 10.1203/00006450-199912000-00007.
29. Joshi VV, Kasznica J, Ali Khan MA, et al. Cystic lung disease in Down's syndrome: a report of two cases. *Pediatr Pathol.* 1986;5:79-86. doi: 10.3109/15513818609068850.
30. Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, et al. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 2002;141:830-832. doi: 10.1067/mpd.2002.129849.
31. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):376-394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
32. Langenstroer M, Carlan SJ, Finaian N, et al. Congenital Acinar Dysplasia: Report of a Case and Review of Literature. *Am J Perinatol Rep.* 2013;3:9-12. doi: 10.1055/s-0032-1329126.
33. MacMahon HE. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am J of Pathology.* 1947;XXIV:919-938.
34. Michalsky MP, Arca MJ, Groenman F, et al. Alveolar capillary dysplasia: a logical approach to a fatal disease. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1100-1105. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.03.067.
35. Moerman P, Vanhole C, Devlieger H, et al. Severe primary pulmonary hypoplasia (acinar dysplasia) in sibs: a genetically determined mesodermal defect? *J Med Genet.* 1998;35:964-965. doi: 10.1136/jmg.35.11.964.
36. Montgomery V, Buchino JJ. Clinical pathologic conference: a newborn infant with pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1998;133:157-161. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70200-8.
37. Porter HJ. Pulmonary hypoplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:81-83. doi: 10.1136/fn.81.2.F81.
38. Rutledge JC, Jensen P. Acinar dysplasia: a new form of pulmonary maldevelopment. *Hum Pathol.* 1986;17:1290-1293. doi: 10.1016/S0046-8177(86)80576-7.
39. Shehata BM, Abramowsky CR. Alveolar capillary dysplasia in an infant with trisomy 21. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8:696-700.
40. Singh SA, Ibrahim T, Clark DJ, et al. Persistent pulmonary hypertension of newborn due to congenital capillary alveolar dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005;40:349-353. doi: 10.1002/ppul.20244.
41. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am J Hum Genet.* 2009;84:780-791. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.05.005.
42. Steinhorn RH, Cox PN, Fineman JR, et al. Inhaled nitric oxide enhances oxygenation but not survival in infants with alveolar capillary dysplasia. *J Pediatr.* 1997;130:417-422. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70203-8.
43. Taylor PA, Dishop MK, Lotze TE. Congenital multilobar emphysema: a characteristic lung growth disorder attributable to Filamin A gene mutations. *Pediatr Radiol.* 2009;39(3):S516.
44. Thurlbeck WM, Kida K, Langston C, et al. Postnatal lung growth after repair of diaphragmatic hernia. *Thorax.* 1979;34(3):338-343. doi: 10.1136/thx.34.3.338.
45. Tschanz SA, Burri PH. Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997;16:247-249. doi: 10.1002/ppul.19502308128.
46. Tyrrell VJ, Asher MI, Chan Y. Subpleural lung cysts in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:145-8. doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199908)28:2<145::AID-PPUL11>3.0.CO;2-A.
47. Wigglesworth JS, Desai R. Is fetal respiratory function a major determinant of perinatal survival? *Lancet.* 1982;1:264-7. doi: 10.1016/S0140-6736(82)90986-2.
48. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet.* 2002;359:1019-25. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08092-3.

◆ Информация об авторах

Евгения Викторовна Бойцова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, лаборатория детской пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: evboitsova@mail.ru.

Дмитрий Юрьевич Овсянников — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии. ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com.

◆ Information about the authors

Evgeniya V. Boitsova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Children Pulmonary of the Research Institute of Pulmonology, State Budget Educational Institution "The First St Petersburg State Medical University". E-mail: evboitsova@mail.ru.

Dmitry Yu. Ovsyannikov — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics. Russian Peoples' Friendship University. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com.