

УДК 616-007-053.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102

Н. А. ИЛЬИНА<sup>1, 2</sup>, С. Л. ИВАНОВ<sup>2</sup>, И. Е. МЯГКОВА<sup>2</sup>,  
К. В. ПРУСАКОВА<sup>2</sup>

## Роль лучевых методов исследования в диагностике редких форм интерстициальных заболеваний легких у новорожденных

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 14

E-mail: ilyina-natal@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.08.22 г.; принята к печати 25.11.22 г.

### Резюме

**Введение.** Интерстициальные заболевания легких у новорожденных, связанные с диффузным нарушением развития легких, представляют собой сложную диагностическую задачу, так как являются редкими состояниями, формируются на ранних этапах эмбрионального развития, клинически проявляются в первые часы жизни тяжелым респираторным дистресс-синдромом новорожденных. **Цель.** Отрастить роль лучевых методов исследования и трудности дифференциальной диагностики редких форм интерстициальных заболеваний легких, связанных с диффузным нарушением развития легких. **Материалы и методы.** Детально описаны клинические случаи врожденной альвеолярной дисплазии и альвеолярно-капиллярной дисплазии с аномальным расположением легочных вен. Представлены данные лучевых методов исследования, подтвержденные данными гистологических исследований. **Результаты.** Специфические изменения при интерстициальных заболеваниях легких у новорожденных, связанных с диффузным нарушением развития легких, по данным рентгенографии в первые сутки жизни не определяются, однако отмечена прогрессирующая отрицательная динамика. Компьютерная томография легких позволяет детально диагностировать структурные изменения паренхимы легких, их выраженность и распространенность. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики диффузных нарушений развития легких у новорожденных; полученные собственные результаты коррелируют с данными литературы. **Заключение.** В настоящее время гистологическое исследование является «золотым стандартом» в диагностике интерстициальных заболеваний легких, связанных с диффузными нарушениями развития легких у новорожденных, однако чаще всего проводится при аутопсии. Возрастает роль лучевых методов в алгоритмическом подходе диагностики в связи с накопленными данными, улучшением качества выявления и распознавания редких вариантов интерстициальных заболеваний легких у новорожденных по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

**Ключевые слова:** врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен, альвеолярная симплификация, интерстициальные заболевания легких у детей, компьютерная томография

**Для цитирования:** Ильина Н. А., Иванов С. Л., Мягова И. Е., Прусакова К. В. Роль лучевых методов исследования в диагностике редких форм интерстициальных заболеваний легких у новорожденных. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023; 22(1): 92–102. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102.

UDC 616-007-053.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102

N. A. ILYINA<sup>1, 2</sup>, S. L. IVANOV<sup>2</sup>, I. E. MYAGKOVA<sup>2</sup>,  
K. V. PRUSAKOVA<sup>2</sup>

## The role of radiological research methods in the diagnosis of rare forms of interstitial lung diseases in newborns

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067

<sup>2</sup> Saint-Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint Petersburg, Russia

14, Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russia, 198205

E-mail: ilyina-natal@mail.ru

Received 28.08.22; accepted 25.11.22

### Summary

**Introduction.** Interstitial lung diseases in newborns associated with diffuse pulmonary developmental disorders are a difficult to detect, as they are rare, formed at the early stages of embryonic development, clinically manifested in the first hours of

life as severe respiratory distress syndrome in newborns. *The aim.* To demonstrate the role of radiation research methods and the difficulties of differential diagnosis of rare forms of interstitial lung diseases associated with diffuse impaired lung development. *Materials and methods.* Clinical cases of congenital alveolar dysplasia and alveolar-capillary dysplasia with an abnormal location of the pulmonary veins are described in detail, the radiological data, confirmed by the histological data, are presented. *Results.* Specific changes in the lungs in ILD of newborns associated with a diffuse disorder of lung development, according to X-ray data in the first day of life, are not determined, however, a progressive negative trend has been noted. The lungs computed tomography allows a detailed diagnosis of structural changes in the lung parenchyma, their severity and prevalence. Issues of differential diagnosis of diffuse disorders of lung development in newborns are discussed; the obtained results correlate with the published data. *Conclusions.* Histological examination is the “gold standard” in the diagnosis of interstitial lung diseases associated with diffuse lung developmental disorders in newborns, but is most often performed at autopsy. The role of radiological methods in the algorithmic approach of diagnostics is increasing due to the accumulated data, the improvement in the quality of detection and recognition of rare variants of interstitial lung diseases in newborns according to CT of the chest organs.

**Keywords:** *congenital alveolar dysplasia, Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins, Alveolar simplification, interstitial lung diseases in newborns*

**For citation:** *Ilyina N. A., Ivanov S. L., Myagkova I. E., Prusakova K. V. The role of radiological research methods in the diagnosis of rare forms of interstitial lung diseases in newborns. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(1):92–102. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102.*

## Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), связанные с диффузным нарушением развития легких, представляют собой гетерогенную группу болезней, которые преимущественно поражают альвеолы и характеризуются ремоделированием легочных структур с утолщением альвеолярно-капиллярной мембраны и межальвеолярных перегородок, и связанных с этими процессами нарушениями легочного газообмена и гипоксемией [1].

Существуют различия в формах, течении, гистологических особенностях, прогнозе ИЗЛ у детей и взрослых. У детей имеются формы ИЗЛ, не встречающиеся у взрослых, такие как диффузные нарушения развития и роста легкого, нейроэндокринная гиперплазия младенцев, легочный интерстициальный гликогеноз и другие нарушения, описанные в последние десятилетия [2].

Исторически эти заболевания определялись на основании гистопатологических данных при аутопсии или биопсии легкого. Однако недавние достижения способствовали расширению неинвазивной диагностики с помощью использования компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и генетического тестирования.

Обследование детей с подозрением на ИЗЛ часто требует мультидисциплинарного подхода, так как клиническая картина у новорожденных и детей грудного возраста с ИЗЛ может быть весьма вариабельной. Для диагностики нозологических форм, относящихся к ИЗЛ, большое значение имеют тщательный сбор и осмысленный анализ анамнестических данных (история болезни, семейный анамнез, результаты скрининга новорожденных, лабораторные данные). Однако, как известно из практического опыта, распознавание ИЗЛ на этапах первичной диагностики вызывает значительные трудности, так как их клинические проявления во многом схожи. Цианоз и симптомы дыхательной недостаточности (ДН), требующие перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с различными параметрами, прогрессирующее течение, тахипноэ отмечается у 80 % больных [3, 4].

В настоящее время наиболее удобной для использования является классификация ИЗЛ у детей, пред-

ложенная экспертами Американского торакального общества (ATS) в 2013 г. (таблица), основанная на данных гистологического исследования биопсийного материала 259 пациентов [4, 5].

Наибольший интерес для нас представляют ИЗЛ, характерные для новорожденных и младенцев, связанные с диффузными нарушениями развития легких: врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД), альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД). Данные патологии интересны своей редкостью в клинической практике, и связанными с этим трудностями в алгоритмическом подходе их диагностики. Авторы статьи высказывают предположение, что низкие показатели встречаемости ВАД и АКД могут быть связаны с низкой степенью выявляемости и с тем, что данные патологии часто неверно трактуют как течение тяжелой степени бронхолегочной дисплазии (БЛД) или диффузное заболевание легких, связанное с течением внутриамниотической инфекции. Сложность диагностики также обусловлена тем, что в большинстве случаев дети рождаются недоношенными, некоторые из них с низкой массой тела, длительное время находятся на ИВЛ в специализированном отделении реанимации новорожденных. Несмотря на то, что гистологическое исследование легкого остается «золотым стандартом» диагностики ИЗЛ, в данном обзоре мы освещаем роль лучевых методов исследования в диагностическом поиске и приводим данные клинических наблюдений из нашей практики.

## Клиническое наблюдение № 1

Недоношенный ребенок женского пола с массой тела при рождении 2840 граммов, длиной тела 51 см и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние ребенка при рождении удовлетворительное. Через 23 часа от рождения состояние ребенка ухудшилось: отмечался цианоз, гипотония, гипорефлексия. В связи с эпизодом десатурации до 65 % был интубирован, начато проведение ИВЛ.

С момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ребенок находился на ИВЛ в режиме *intermittent mandatory ventilation* (IMV), проводилась ингаляция оксида азота

Схема классификации интерстициальных заболеваний легких у детей до двух лет, предложенная Американским торакальным обществом (ATS) в 2013 г.

Classification of diffuse lung disease in children under 2 years of age, proposed by the American Thoracic Society (ATS) in 2013

<p>I. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве:</p> <p>A. Диффузные нарушения развития легких:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ацинарная дисплазия</li> <li>2. Врожденная альвеолярная дисплазия</li> <li>3. Альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен</li> </ol> <p>B. Нарушения роста легких:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Легочная гипоплазия</li> <li>2. Хроническое заболевание легких новорожденных:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия)</li> <li>– Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев</li> </ul> </li> <li>3. Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Трисомия хромосомы 21</li> <li>– Другие</li> </ul> </li> <li>4. Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений</li> </ol> <p>C. Специфические состояния неустановленной этиологии:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Легочный интерстициальный гликогеноз</li> <li>2. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев</li> </ol> <p>D. Дисфункции системы сурфактанта:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мутации гена <i>SFTPB</i> – легочный альвеолярный протеиноз (PAP) как вариант доминантного гистологического паттерна</li> <li>2. Мутации гена <i>SFTPC</i> – доминантный гистологический паттерн – хронический пневмонит младенцев (CPI), а также десквамативная интерстициальная пневмония (DIP) и неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP)</li> <li>3. Мутации гена <i>ABCA3</i> – доминантный гистологический паттерн – PAP, а также CPI, DIP и NSIP</li> <li>4. Гистологически согласующееся с расстройством белков сурфактанта, но еще неустановленное генетическое нарушение</li> </ol> <p>II. Заболевания, не специфичные для младенцев:</p> <p>A. Расстройства у лиц с нормальной иммунной системой:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Инфекционные и постинфекционные процессы</li> <li>2. Расстройства, связанные с агентами окружающей среды: гиперсенситивный пневмонит, ингаляции токсичных веществ</li> <li>3. Синдром аспирации</li> <li>4. Эозинофильная пневмония</li> </ol> <p>B. Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Иммунные заболевания</li> <li>2. Болезни накопления</li> <li>3. Саркоидоз</li> <li>4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса</li> <li>5. Злокачественные новообразования</li> </ol> <p>C. Заболевания у иммунокомпрометированных пациентов:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Оппортунистические инфекции</li> <li>2. Заболевания, ассоциированные с терапевтическими воздействиями</li> <li>3. Заболевания, ассоциированные с трансплантационным синдромом и реакцией отторжения трансплантата</li> <li>4. Диффузное альвеолярное повреждение неизвестной этиологии</li> </ol> <p>D. Заболевания, маскирующиеся под ИЗЛ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Артериальная гипертоническая васкулопатия</li> <li>2. Застойные васкулопатии, включающие вено-окклюзионные заболевания</li> <li>3. Лимфатические расстройства</li> <li>4. Вторичный венозный застой на фоне заболеваний сердца</li> </ol> <p>III. Неклассифицируемые заболевания включают заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии и биопсии с недостаточным количеством материала</p>
---

в комплексной терапии ЛГ. Состояние ребенка расценивалось как крайне тяжелое.

По данным рентгенографии, проведенной в первые сутки жизни, отмечалось неравномерное асимметричное (D<S) повышение воздушности паренхимы легких, диффузное усиление легочного рисунка с его сетчатой трансформацией (рис. 1). На вторые сутки жизни клинически заподозрен, рентгенологически подтвержден двусторонний пневмоторакс (рис. 1, б). После установки дренажей в плевральные полости с двух сторон сохраняется диффузное снижение пневматизации и усиление легочного рисунка с его более выраженной сетчатой трансформацией (рис 1, в).

Достичь стабилизации состояния ребенка не удалось. Вслед за эпизодами кратковременной стабилизации состояния следовало ухудшение. На фоне

течения основного заболевания, ИВЛ с жесткими параметрами, у ребенка произошло ухудшение состояния, нарастал двусторонний пневмоторакс, что потребовало дополнительного торакоцентеза с двух сторон (рис. 2).

В клинической картине продолжала доминировать тяжелая рефрактерная легочная гипертензия. Реанимационные мероприятия были неэффективными. В возрасте трех суток от рождения ребенок умер.

По данным официального руководства Американского торакального общества по диагностике и лечению ИЗЛ у детей, новорожденным с синдромом диффузного заболевания легких рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной полости с тонкими срезами, для того чтобы оценить характер и распространен-

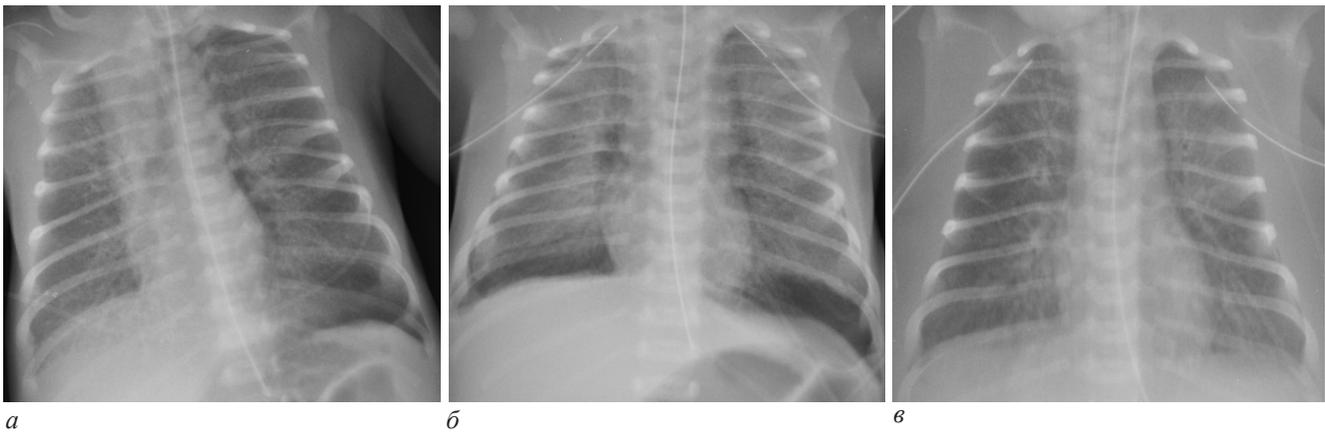


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной полости, в прямой проекции: *а* – в 1 с. ж.: отмечается асимметричное (D<S) вздутие легких с диффузным усилением легочного рисунка, преимущественно за счет интерстициального компонента; *б* – двусторонний пневмоторакс; *в* – сетчатая трансформация легочного рисунка

Fig. 1. Chest X-ray: *a* – asymmetric (D<S) swelling of the lungs with a diffuse enhancement of the interstitial lung pattern; *б* – bilateral pneumothorax; *в* – transformation of the lung pattern

ность изменений в легких [4]. Однако в данном клиническом случае, в связи с быстро ухудшающимся состоянием новорожденного и невозможности его транспортировки, МСКТ не было выполнено.

Также из анамнеза известно, что у женщины (мамы новорожденного) данная беременность являлась второй. Ранее, от первой беременности, родилась девочка. Состояние при рождении удовлетворительное, находилась на совместном пребывании с матерью. Через несколько часов от рождения у ребенка отмечался разлитой цианоз, дыхание нерегулярное, тоны сердца глухие, брадикардия. Ребенок был интубирован, переведен на ИВЛ, находился на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Состояние ребенка было крайне тяжелое, проводилась поддержка гемодинамики высокими дозами инотропов. По данным УЗИ сердца сохранялась высокая ЛГ. На третьи сутки жизни отмечалось ухудшение состояние ребенка, развилась брадикардия, остановка сердца.

Учитывая акушерский анамнез и схожие параллели в анамнезе заболевания обоих siblingов, раннее развитие ЛГ, данные рентгенологического исследования новорожденного мужского пола и, в том числе, ранний летальный исход, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, было заподозрено течение ИЗЛ у обоих новорожденных. Среди прочих причин акцент был установлен на диффузные нарушения развития легких (ВАД, АКД).

В ходе гистологического исследования был установлен такой редкий вариант ИЗЛ, как альвеоларно-капиллярная дисплазия легких с аномальным расположением легочных вен (АКД). Гистологическими признаками АКД является уменьшение количества легочных капилляров, расположенных вдали от альвеолярного эпителия, утолщенные альвеолярные перегородки, гипертрофия стенок мелких ветвей легочной артерии, неправильное расположение ветвей легочных вен, прилегающих к легочным артериям и единый адвентициальный футляр, окружающий их (рис. 3). В 30 % случаев отмечается лимфангиоэктазия [1]. Также морфологически эта патология проявляется альвеолярной симплификацией с дефицитом



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной полости на 3 с. ж.: двусторонний пневмоторакс, дополнительные дренажи в плевральных полостях

Fig. 2. Chest X-ray: bilateral pneumothorax, additional drainage in the pleural cavities

альвеолярной септации, расширением и изменением формы альвеол, которые могут описываться как эмфизематозные изменения при рентгенологическом исследовании [7, 8].

Аналогичные результаты были получены при гистологическом исследовании новорожденной девочки (рис. 4).

MacMahon впервые упомянул о «врожденной альвеолярной дисплазии легких» в 1947 году, когда описал состояние, «диффузно поражающее оба легких или только часть одной доли», связанное с аномалиями в других органах [9]. основополагающий случай, описанный Janney и коллегами в 1981 г. [10], описывает доношенного новорожденного, у которого развился тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС) через 12 часов после рождения. Несмотря на доступное в то время лечение, у младенца развилась тяжелая брадикардия и гипотензия, и он умер на 40-м часу жизни. Патологоанатомическое

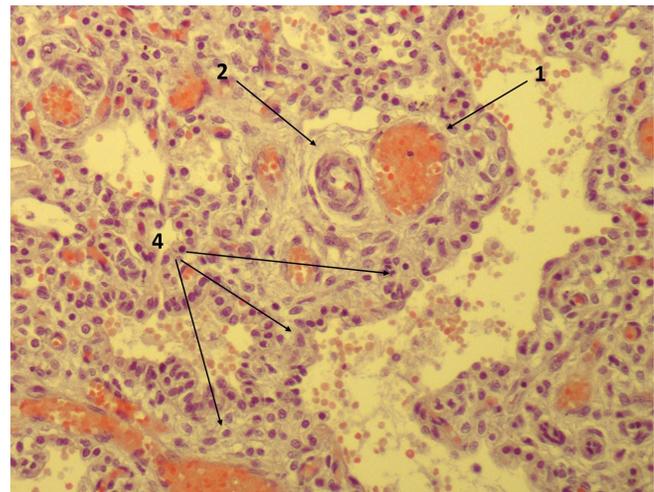
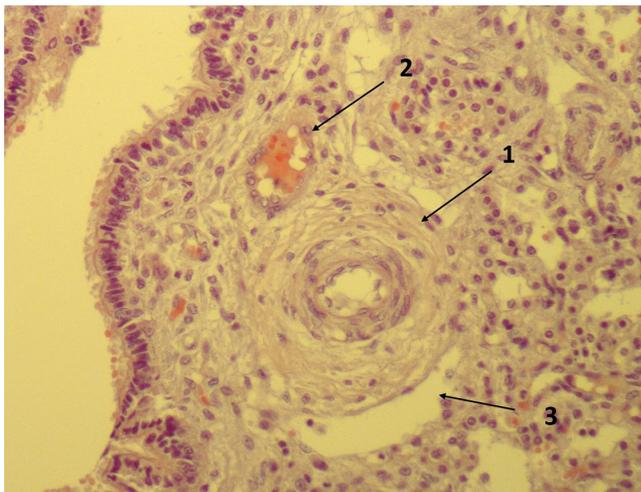


Рис. 3. Данные гистологического исследования новорожденного мальчика. Микропрепараты, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ . а, б: 1 – артериола с сужением просвета и выраженной гипертрофией ее стенки; 2 – вена, интимно прилегающая к артерии, в едином футляре; 3 – расширенный лимфатический сосуд; 4 – широкие межальвеолярные перегородки с малым количеством капилляров, расположенных в центральной части перегородки

Fig. 3. A newborn boy histological data. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 10$ : а, б: 1 – arteriole with narrowing of the lumen and pronounced hypertrophy of its wall; 2 – vein, intimately adjacent to the artery, in a single case; 3 – dilated lymphatic vessel; 4 – wide interalveolar septa with a small number of capillaries located in the central part of the septum

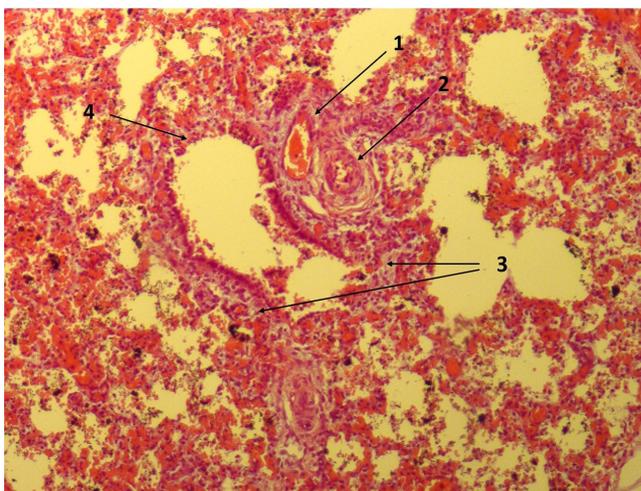


Рис. 4. Данные гистологического исследования новорожденной девочки. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ . Гистологическая картина АКД: 1 – вена, интимно прилегающая к артерии; 2 – артерия с сужением просвета и выраженной гипертрофией ее стенки; единый футляр, окружающий артерию и вену; 3 – широкие межальвеолярные перегородки с малым количеством капилляров; 4 – метаплазированный кубический эпителий, выстилающий бронхиолу

Fig. 4. A newborn girl histological data. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 10$ . Histological picture of ACD: 1 – vein intimately adjacent to the artery; 2 – artery with a narrowing of the lumen and severe hypertrophy of its wall; a fascia surrounding the artery and vein; 3 – wide interalveolar septa with a small number of capillaries; 4 – metaplastic cuboidal epithelium lining the bronchiole

исследование легких показало «неспособность образования и вставания альвеолярных капилляров», аномалию альвеолярно-капиллярных мембран и аномальные вены в единых адвентициальных футлярах с артериями.

В настоящее время описано около 200 случаев АКД во всем мире. Большинство из них является спорадическими, и лишь в 10 % случаев отмечен семейный характер данной патологии с предполагаемым аутосомно-рецессивным типом наследования. В зарегистрированных случаях наблюдалось неболь-

шое преобладание (60 %) новорожденных мужского пола [8, 11].

Более 90 % больных детей рождаются в срок [12, 13], и более чем в 60 % случаев цианоз и ДН появляются в течение 48 часов после рождения [14, 15]. 80 % больных новорожденных имеют сопутствующие аномалии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, самыми часто встречающимися из которых являются гипоплазия левого желудочка в сочетании с гипоплазией или коарктацией аорты и незавершенный поворот кишечника [8, 16].

Гистологическое исследование легкого остается «золотым стандартом» диагностики АКД. По опубликованным данным J. Miranda et al., 90 % зарегистрированных случаев АКД были диагностированы при вскрытии, а 10 % диагнозов были поставлены по ткани легкого, полученной во время биопсии легких *ante mortem* [17, 18].

Мышиная модель дефицита *FOX1* была разработана в Чикаго в 2001 г. в лаборатории Роберта Коста. Эмбрионы мышей с гомозиготным дефицитом *FOX1* – все умерли через 8,5 дней после полового акта из-за аномалий легочных сосудов. Интересно, что из гетерозиготных мышей половина жила без симптомов как нормальные мыши, тогда как остальные имели аномальное развитие альвеол и умирали позже от легочного кровотечения на фоне тяжелых дефектов альвеол и васкулогенеза [19, 21]. Гистопатологические изменения в легких мышей включали некоторые, но не все из тех изменений, что наблюдались у младенцев с АКД. Из-за этого неполного сочетания связь с АКД в то время не была установлена.

Рентгенограмма грудной клетки является стандартной частью начальной диагностической оценки любого младенца с респираторными симптомами, с точки зрения низкой дозы облучения, низкой стоимости, простоты выполнения и доступности. Однако выявляемые изменения на рентгенограммах грудной

клетки, такие как неоднородное диффузное затемнение легочных полей с двух сторон, с участками вздутия, а также пневмоторакс, не являются специфическими для АКД. Дополнительную информацию о характере и распространении заболевания получают на основе данных МСКТ.

МСКТ легких является неинвазивным методом, позволяющим детально диагностировать структурные изменения паренхимы легких, их выраженность и распространенность, и считается более чувствительным методом диагностики различных ИЗЛ, в том числе и связанных с нарушением развития, по сравнению с традиционной рентгенографией. У детей с АКД при МСКТ обычно обнаруживаются разнообразные изменения: двусторонние диффузные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», диффузное нарушение архитектоники с мелкосетчатой деформацией и грубыми уплотнениями перибронхиального, периваскулярного и междолькового интерстиция, обеднение сосудистого рисунка, плевропультмональные спайки и множественные участки вздутия. Интерпретация данных МСКТ чаще всего затруднена за счет сочетания изменений, характерных для АКД, а также явлений гиповентиляции, дыхательных артефактов и воздушных ловушек, характерных для детей, находящихся в момент исследования на ИВЛ.

Для эффективного описания результатов МСКТ рекомендуется применение стандартизированных терминов, таких как «матовое стекло», «сотовое легкое», «ретикулярная исчерченность» или «бульжная мостовая» и др., в соответствии с определениями, представленными в глоссарии терминов для торакальной визуализации Общества Флейшнера [20].

В настоящее время АКД является заболеванием с неблагоприятным прогнозом, требующим значительных расходов на медицинское обслуживание и не имеющим никакого специфического лечения. Подтвердить диагноз можно лишь с помощью прижизненной биопсии легкого, а единственным методом лечения можно считать трансплантацию легких [24].

В клинической практике предпринимаются попытки стабилизации и лечения пациентов с АКД с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), ингаляционной терапией оксидом азота и экзогенным сурфактантом и с помощью пересадки легких, однако кратковременное улучшение после ингаляционной поддержки оксидом азота, а также процедура ЭКМО не приводит к долговременной выживаемости при АКД [12, 22].

Несмотря на современные возможности выхаживания в отделениях реанимации новорожденных, эти младенцы умирают. Однако опубликованы клинические примеры об атипичных и отсроченных клинических проявлениях АКД и (или) более длительном выживании младенцев, перенесших трансплантацию легких в возрасте 4–20 месяцев [11, 24]. Важно отметить, что по данным S. Saadi, T. Masmoudi и др., в исследуемых гистологических препаратах, кроме изменений, характерных для АКД, имелись участки легкого с нормальной капиллярной сетью, что в некоторых случаях приводило к ложноотрицатель-

ным результатам, а также может подтверждать возможность существования более легких форм АКД [23]. Исследования в направлении трансплантации легких у детей с АКД еще ведутся и пока имеют неоднозначные результаты. Сообщений о клинических случаях трансплантации легких у пациентов с АКД в отечественной литературе на сегодняшний день не найдено.

Нередко в сочетании с АКД встречается альвеолярная симплификация (упрощение). Альвеолярная симплификация (альвеолярное упрощение, *alveolar simplification*, AGAs) – это не самостоятельная нозология, а морфологические признаки, отражающие аномалии развития и роста легких и их недостаточную альвеоляризацию. По данным С. Langston и М. К. Dishop [5], описаны вторичные изменения, которые могут сопровождать альвеолярное упрощение: утолщение междолькового интерстиция из-за легочного интерстициального гликогенноза, а также гипертензивное изменение сосудов, которое, как полагают, связано с повышенным сосудистым сопротивлением редуцированного капиллярного русла. Альвеолярные пространства обычно пусты, гиперплазия пневмоцитов II типа отсутствует. 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 [28].

По данным исследовательской группы R. R. Deterding и С. Руе при исследовании результатов биопсии новорожденных с признаками диффузного ИЗЛ, альвеолярное упрощение является одним из наиболее частых подтвержденных биопсией изменений при ИЗЛ у новорожденных [27].

Есть несколько причин аномалий роста, которые проявляются как альвеолярная симплификация. Наиболее распространенной из них является недоношенность – заболевание, известное как хроническое заболевание легких новорожденных (бронхолегочная дисплазия) [5]. Аналогичное альвеолярное упрощение может наблюдаться у доношенных детей при гипоплазии легких (например, из-за маловодия, врожденной диафрагмальной грыжи, нервно-мышечных аномалий и др.), у новорожденных с врожденными пороками сердца или у новорожденных с хромосомными аномалиями, особенно с трисомией 21-й пары. В последнем случае морфологические изменения, характерные для альвеолярного упрощения, преимущественно располагаются в субплевральных отделах легких. Альвеолярное упрощение также может возникать у доношенных детей, у которых развиваются ранние постнатальные инфекции, которые нарушают соответствующее постнатальное развитие легких. В других случаях предполагается, что внутриутробная гипоксия плода препятствует нормальному росту альвеол. Исход альвеолярного упрощения варьирует в зависимости от основной этиологии, степени выраженности альвеолярного упрощения и наличия легочной гипертензии [1, 6].

**Клиническое наблюдение № 2**

Недоношенный мальчик поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в возрасте двух суток жизни. Ребенок родился на сроке гестации 31  $\frac{6}{7}$  недели, массой тела при рождении 1620 грамм и оценкой по шкале Апгар 3/4 балла. Из анамнеза известно, что маме 27 лет, ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, ИЦН. Роды первые, преждевременные, путем Кесарева сечения, околоплодные воды светлые. По данным патологоанатомического исследования последа определялось нарушение ветвления ворсин, продуктивный плацентит, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность с острой декомпенсацией.

Санация верхних дыхательных путей, ИВЛ маской, интубация, было выполнено введение курсурфа. Состояние с рождения тяжелое за счет недоношенности, ДН, перенесенной острой интранатальной асфиксии тяжелой степени тяжести, морфофункциональной незрелости. Проводился комплекс реанимационных мероприятий. Мышечный тонус диффузно снижен, рефлексы новорожденного снижены. На 2 сутки жизни зарегистрирован ранний неонатальный сепсис.

По данным рентгенографии на вторые сутки жизни отмечалось неравномерное снижение пневматизации с диффузным усилением легочного рисунка, преимущественно за счет сосудисто-интерстициального компонента, со сгущением в медиальных отделах с двух сторон (рис. 5, а).

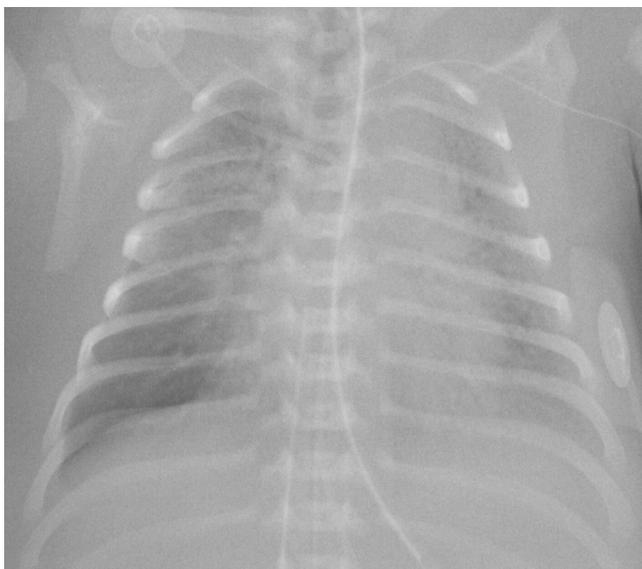
На пятые сутки жизни отмечалось ухудшение состояния ребенка до крайне тяжелого за счет ДН 3-й ст., НК 2б ст., на фоне основного заболевания, неврологической симптоматики, морфофункциональной незрелости, перенесенной асфиксии, инфекционного процесса. Ребенок переведен на высокочастотную ИВЛ с жесткими параметрами, нарастала

кислородозависимость, сатурация  $O_2$  до 78 %; к проводимой терапии добавили ингаляции оксида азота. Проводилась медикаментозная седация, инотропная поддержка. Отрицательная динамика при рентгенографии (рис. 5, б).

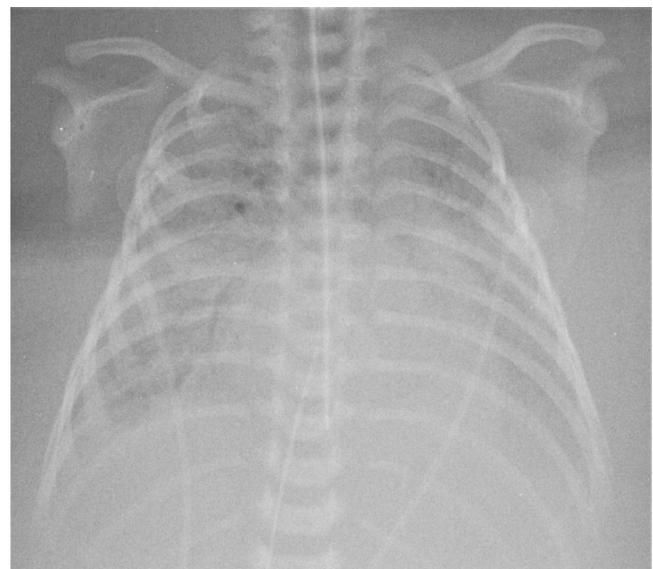
В течение последующих недель состояние оставалось крайне тяжелым, не стабильным. На 24-е сутки жизни отмечалось снижение параметров сатурации до 67–75 %, при этом ребенок находился на ВИВЛ с крайне жесткими параметрами 100 %  $O_2$ , ингаляции оксида азота. На этом фоне предуктальная  $SpO_2$  65–71 %, постдуктальная – 55–60 %. Отечность мягких тканей головы, туловища, конечностей, отеки позиционные. Из трахеобронхиального дерева санировалось небольшое количество свежей крови.

На 19-е сутки жизни выполнена МСКТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием, по данным которой отмечалось грубое нарушение архитектоники легочной паренхимы, диффузные ретикулярные изменения, более выраженные в задне-базальных сегментах легких с двух сторон, отражающие неравномерное утолщение междолькового интерстиция с кистозной перестройкой паренхимы практически на всем протяжении. На этом фоне отмечается тракционное расширение и деформация просветов бронхов. При внутривенном введении 6 мл контрастного препарата определяются признаки ЛГ, с обеднением сосудистого рисунка в передних и плачевидных отделах с двух сторон. Дополнительных артерий, сосудистых мальформаций, коллатералей не выявлено (рис. 6).

Выявленные изменения в легких, по данным МСКТ, расценивались как картина интерстициальных изменений обоих легких с признаками нарушения архитектоники легочной паренхимы. Проводилась дифференциальная диагностика между диффузными нарушениями развития легких, нарушениями роста легких, дисфункцией системы сурфактанта.



а



б

Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции, лежа, на 2-е сутки жизни. Диффузное усиление интерстициального легочного рисунка с его малоструктурностью и сетчатой трансформацией (а); рентгенограмма органов грудной полости на 5 с. ж. Выраженное снижение пневматизации легких с двух сторон с визуализацией расширенных просветов бронхов (б)

Fig. 5. Chest X-ray: diffuse enhancement of the interstitial pulmonary pattern with its low structure and transformation (a); Chest X-ray: a pronounced decrease in pneumatization of the lungs on both sides with visualization of the dilated lumen of the bronchi (b)



Рис. 6. МСКТ-ангиография органов грудной полости на 19 с. ж.: а, б – аксиальный срез, нативная фаза, легочное окно. Выраженное нарушение архитектоники с неравномерным утолщением междолькового интерстиция, сетчатая трансформация паренхимы. Расширенные деформированные просветы бронхов; в – аксиальный срез, артериальная фаза, средостенное окно, режим MIP. Увеличение калибра внутрилегочных ветвей легочных артерий в медиальных отделах с двух сторон, бронхо-артериальный индекс 1:2; обеднение сосудистого рисунка в передних и плащевидных отделах с двух сторон

Fig. 6. MSCT angiography of the chest: a, b – axial section, native phase, pulmonary window. Severely disturbed architectonics with uneven thickening of the interlobular interstitium. Expanded deformed lumen of the bronchi; c – axial section, arterial phase, mediastinal window, MIP mode. Dilated intrapulmonary branches of the pulmonary arteries in the medial sections on both sides, broncho-arterial index 1:2; depletion of the vascular pattern

Для дисфункции системы сурфактанта по данным МСКТ характерно диффузное снижение пневматизации паренхимы легких по типу «матового стекла», неравномерное утолщение междолькового интерстиция. При классической БЛД основными симптомами являются интерстициальные затемнения по типу «матового стекла», зоны гиповентиляции, эмфизематозные изменения и выраженное утолщение стенок бронхов. При «новой» форме БЛД реже отмечается повреждение и утолщение стенок бронхов, однако чаще определяются нарушения архитектоники в поврежденных отделах легких, мозаичность пневматизации паренхимы легких, субплевральные участки уплотнений неправильной формы.

На рентгенограмме, выполненной в возрасте 1 месяца и 5 дней жизни, определяется вздутие легких с двух сторон, с диффузным усилением трансформированного разнокалиберного ячеистого интерстициального рисунка (рис. 7).

В течение месяца на ИВЛ в отделении реанимации состояние его оставалось относительно нестабильным за счет ДН и клинических проявлений персистирующей легочной гипертензии.

В возрасте 1 месяца и 5 дней жизни, на фоне ухудшения состояния, за счет прогрессирующей системной гипоксемии на фоне течения рефрактерной ЛГ, ребенок умер.

В ходе морфологического исследования была установлена ВАД на основании гистологических признаков: уменьшение количества альвеол, альвеолы сдавлены, деформированы за счет утолщения и фиброзирования межальвеолярных перегородок, выстланы кубическим эпителием (альвеолоциты II типа). В альвеолах присутствуют вторичные мезенхимальные гребни, содержащие капилляры, гипертрофия стенок мелких ветвей легочной артерии. Данные изменения присутствуют диффузно, практически по всему биоптату (рис. 8).

Отличительной особенностью ВАД считается недоразвитие мезенхимы, что проявляется в большом расстоянии между капилляром и альвеолой. ВАД носит диффузный характер и демонстрирует развитие, напоминающее позднюю канальцевую/раннюю



Рис. 7. Рентгенограмма органов грудной полости в прямой проекции, в положении лежа, на 36 с. ж. Асимметричное (D<S) вздутие легких. Диффузное усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента, с его разнокалиберной сетчатой трансформацией

Fig. 7. Chest X-ray: asymmetric (D<S) swelling of the lungs. Diffuse enhancement of the interstitial component, with its transformation

мешотчатую стадию созревания легких плода. Дольчатая структура менее выражена, воздушные пространства более многочисленны, с неправильными очертаниями, альвеолы выстланы кубическим эпителием и утрачен субнуклеарный гликоген [6]. Визуализируются вторичные мезенхимальные гребни. Данные изменения присутствуют диффузно по всему биоптату, нормальная легочная ткань практически отсутствует.

Существует небольшое количество публикаций на тему ВАД в зарубежных источниках, клинические примеры в отечественных публикациях представлены в единичных вариантах. Однако в классификации ИЗЛ у детей, предложенной экспертами Американского торакального общества (ATS) в 2013 г., ВАД вынесена как самостоятельная нозология, так как,

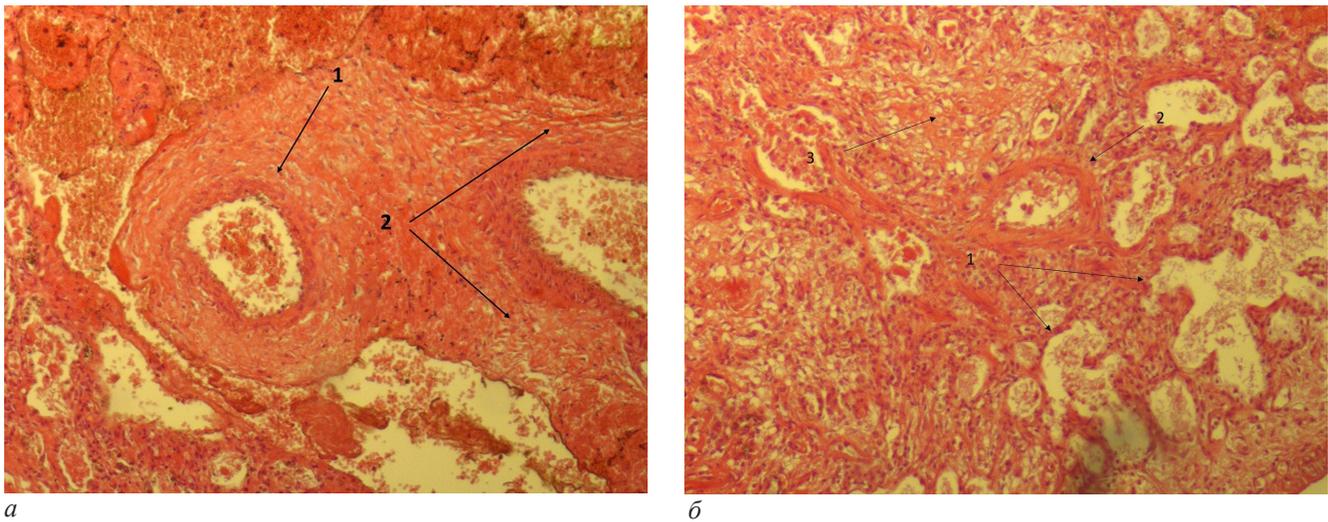


Рис. 8. Микропрепараты, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$ : а: 1 – «замурованная» легочная артерия за счет периваскулярного фиброза; 2 – деформированный просвет альвеолы, стенки которой выстланы кубическим эпителием; 3 – выраженное утолщение межальвеолярных перегородок; б: 1 – аномальные альвеолы, на ранней мешотчатой стадии; 2 – артерия с выраженной гипертрофией стенки; 3 – рыхлая мезенхимальная ткань

Fig. 8. Preparations, hematoxylin and eosin staining,  $\times 10$ : а: 1 – «bricked» pulmonary artery due to perivascular fibrosis; 2 – deformed alveolar lumen, the walls of which are lined with cuboidal epithelium; 3 – pronounced thickening of the interalveolar septa; б: 1 – abnormal alveoli, at an early sacular stage; 2 – artery with severe wall hypertrophy; 3 – loose mesenchymal tissue

по данным С. Langston и М. К. Dishop [5], существуют гистологические признаки, позволяющие дифференцировать ее от альвеолярно-капиллярной дисплазии с аномальным расположением легочных вен. Кроме того, небольшое количество публикаций на данную тему могут быть связаны с тем, что некоторые случаи первоначально классифицировались в других рубриках ИЗЛ, однако на самом деле могли быть проявлениями ВАД.

Так же, как и при АКД, первым клиническим признаком является тяжелый РДС новорожденных. Часто РДС сопровождается ЛГ. Течение заболевания прогрессивное, при обеспечении вентиляционной поддержки и ЭКМО продолжительность жизни может достигать нескольких недель, редко – месяцев.

По данным МСКТ различить ВАК и АКД не представляется возможным, но задача рентгенолога в данном случае диагностировать ИЗЛ у новорожденного, а также, учитывая данные анамнеза и клинические данные, предположить течение диффузного заболевания, связанного с нарушением развития легких. Учитывая, что в некоторых случаях, изменения могут быть локальными, а не диффузными, по данным МСКТ можно уточнить и запланировать место для будущей биопсии ткани легкого.

Следующие диагнозы следует исключить при обследовании ребенка на предмет ВАД [6]:

- идиопатическая персистирующая легочная гипертензия новорожденных, которая обычно отличается от ВАД своей обратимостью, чаще всего полностью разрешается с помощью применения вазодилататоров, респираторной поддержки и (или) ЭКМО;
- сепсис, пневмония и другие инфекционные этиологии;
- первичный дефицит сурфактанта, РДС, в том числе и аномалии продукции сурфактанта (например, дефицит протеина сурфактанта В, аномалии транспортеров), гипоплазию легких и другие редкие диффузные ИЗЛ (ацинарная дисплазия, АКД);

– врожденные пороки сердца, связанные с выраженным цианозом и (или) ЛГ.

В качестве альтернативы есть опубликованные результаты использования метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики ИЗЛ младенцев [26, 29]. МРТ является методом оценки состояния средостения и грудной клетки и не влечет за собой облучения пациента ионизирующим излучением. Однако традиционная МРТ имеет ограниченную полезность для оценки ИЗЛ из-за низкого содержания протонов в легких и плохой визуализации легочного интерстиция. Специализированная МРТ с использованием вдыхаемых гиперполяризованных газов в качестве контрастного вещества показала себя многообещающей в качестве исследовательского метода для визуализации легочных воздушных пространств. Измерение диффузии гиперполяризованного газа в легочных пространствах с помощью МРТ дает информацию об альвеолярной морфологии и может быть использовано в качестве неинвазивного метода для выявления детей с нарушениями роста легких, характеризующимися увеличенными аномальными альвеолами [26, 29].

В настоящее время ИЗЛ, связанные с аномалиями развития, являются заболеваниями с неблагоприятным прогнозом, требующим значительных расходов на медицинское обслуживание и не имеющим никакого специфического лечения. «Золотым стандартом» для подтверждения диагноза остается метод прижизненной биопсии легкого [19, 25].

В клинической практике предпринимаются попытки стабилизации и лечения пациентов с данными ИЗЛ с помощью ИВЛ 100 %  $O_2$ , ингаляционной терапией оксидом азота и экзогенным сурфактантом, ЭКМО. Опубликованы результаты нескольких исследовательских групп, сообщающих об успешных случаях трансплантации легких в качестве лечения ИЗЛ, связанных с диффузным нарушением развития легких у новорожденных [6, 24].

Таким образом, имея сходную клиническую симптоматику с БЛД, идиопатической ЛГ новорожденных и другими интерстициальными заболеваниями у младенцев, ВАД и АКД отличаются ранним появлением РДС, высокой ЛГ и характерными патоморфологическими изменениями. К сожалению, в настоящее время прижизненная диагностика данной группы заболеваний еще ограничена, а диффузные нарушения развития легких являются редкой и пока фатальной патологией для новорожденных. Однако, по данным лучевых методов исследования, среди которых преимущественную роль играет МСКТ, в сочетании с клиническими данными, можно диагностировать диффузные интерстициальные изменения легких и составить дифференциально-диагностический ряд, а также локализовать зону наибольших изменений для выбора места биопсии. Установление диагноза важно для родителей новорожденных с ИЗЛ, для планирования последующих беременностей, а также не менее важен юридический аспект при экспертной оценке оказанной помощи.

### Заключение

ИЗЛ, связанные с диффузными нарушениями развития легких, представляют гетерогенную группу болезней, характеризующихся ремоделированием легочных структур с разрастанием соединительной ткани в легких. У детей раннего возраста эти процессы происходят в развивающемся легком, что придает им уникальные особенности. Гистологическое исследование легочной ткани в настоящее время является «золотым стандартом» диагностики, но чаще всего проводится при аутопсии.

В связи с клинической доступностью генетического тестирования и улучшением качества выявления и распознавания нетипичных вариантов ИЗЛ у новорожденных по данным МСКТ органов грудной клетки, для постановки диагноза детских ИЗЛ должны рассматриваться менее инвазивные методики.

Несмотря на высокий процент летальных исходов, сопровождающие ИЗЛ с диффузным нарушением развития легких (врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия), диагностика этих заболеваний помогает не только в планировании лечения и прогнозировании, но и может иметь значение в пренатальной диагностике для последующих сиблингов.

В связи с накопленными данными, улучшением качества выявления и распознавания редких вариантов ИЗЛ у новорожденных, МСКТ легких является неинвазивным методом, позволяющим детально диагностировать структурные изменения паренхимы легких, их выраженность и распространенность.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Литература / References

1. Bishop N.B., Stankiewicz P., Steinhorn R.H. Alveolar capillary dysplasia. *Amer. J. Respir Crit Care Med.* 2011; 184(2):172–179. DOI: 10.1164/rccm.201010-1697CI.

2. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. *Педиатр.* 2016;7(2):104–112. [Boitsova E.V., Ovsiannikov D.Yu., Beliashova M.A. On the issue of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of growth and development of the lungs. *Pediatrician.* 2016;7(2):104–112. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED72104-112.

3. Ильина Н.А., Тюрин И.Е. Компьютерная томография в диагностике пороков легких у новорожденных и детей раннего возраста. *Вест. Рентгенол. и радиол.* 2017;98(6):285–296. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-6-285-296. [Ilyina N.A., Tiurin I.E., Computed tomography in the diagnosis of lung defects in newborns and young children. *Bull. Radiol.* 2017;98(6):285–296. (In Russ.).]

4. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* 2013;188(3):376–394. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST.

5. Langston C., Dishop M.K. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2009;12(6):421–437. DOI: 10.2350/08-11-0559.1.

6. Armes J.E., Mifsud W., Ashworth M. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J. Clin. Pathol.* 2015;68(2):100–110. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202685.

7. Dislop M.D. Diagnostic pathology of diffuse lung disease in children. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010; 23(1):69–84. DOI: 10.1089/ped.2010.0007.

8. Guillermin I.R. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010;23(1):43–69. DOI: 10.1089/ped.2010.0010.

9. MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Amer. J. Pathol.* 1948;24(4):919–931.

10. Janney C.G., Askin F.B., Kuhn C. Congenital alveolar capillary dysplasia an unusual cause of respiratory distress in the newborn. *Amer. J. Clin Pathol.* 1981;76(5):722–727. DOI: 10.1093/ajcp/76.5.722.

11. Alturkustani M., Li D., Byers J.T., Szymanski L., Parham D.M., Shi W., Wang L.L. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation. *Cardiovas. Pathol.* 2021;50:107289. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107289.

12. Al-Hathlol K., Phillips S., Seshia M.K., Casiro O., Alvaro R.E., Rigatto H. Alveolar capillary dysplasia. Report of a case of prolonged life without extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and review of the literature. *Early Hum Dev.* 2000;57(2):85–94. DOI: 10.1016/s0378-3782(99)00065-1.

13. Kozłowska Z., Owsiańska Z., Wroblewska J.P., Kałużna A., Marszałek A., Singh Y., Mroziński B., Liu Q., Karolak J.A., Stankiewicz P., Deutsch G., Szymankiewicz-Bręborowicz M., Szczapa T. Genotype-phenotype correlation in two Polish neonates with alveolar capillary dysplasia. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):320. DOI: 10.1186/s12887-020-02200-y.

14. Kitano A., Nakaguro M., Tomotaki S., Hanaoka S., Kawai M., Saito A., Hayakawa M., Takahashi Y., Kawasaki H., Yamada T., Ikeda M., Onda T., Cho K., Haga H., Nakazawa A., Minamiguchi S. A familial case of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: the clinico-pathological features and unusual glomeruloid endothelial proliferation. *Diagn. Pathol.* 2020;9:15(1):48. DOI: 10.1186/s13000-020-00972-6.

15. Edwards J.J., Murali C., Pogoriler J., Frank D.B., Handler S.S., Deardorff M.A., Hopper R.K. Histopathologic

and Genetic Features of Alveolar Capillary Dysplasia with Atypical Late Presentation and Prolonged Survival. *J. Pediatr.* 2019;210:214–219.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.047.

16. Galambos C. Alveolar capillary dysplasia in a patient with Down's syndrome. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2006;9:254–255.

17. Miranda J., Rocha G., Soares H., Vilan A., Brandão O., Guimarães H. Alveolar Capillary Dysplasia with Misalignment of Pulmonary Veins (ACD/MPV): A Case Series. *Case Rep. Crit. Care.* 2013;2013:327250. DOI: 10.1155/2013/327250.

18. Slot E., Edel G., Cutz E., van Heijst A., Post M., Schnater M., Wijnen R., Tibboel D., Rottier R., de Klein A. Alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: clinical, histological, and genetic aspects. *Pulm. Circ.* 2018;8(3):2045894018795143. DOI: 10.1177/2045894018795143.

19. Mahlapuu M., Enerbäck S., Carlsson P. Haploinsufficiency of the forkhead gene *Foxf1*, a target for sonic hedgehog signaling, causes lung and foregut malformations. *Development.* 2001;128:2397–2406.

20. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H., McLoud T.C., Müller N.L., Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.

21. Kalinichenko V.V., Lim L., Stolz D.B., Shin B., Rausa F.M., Clark J., Whitsett J.A., Watkins S.C., Costa R.H. Defects in pulmonary vasculature and perinatal lung hemorrhage in mice heterozygous null for the Forkhead Box *f1* transcription factor. *Dev. Biol.* 2001;235:489–506.

22. Steinhorn R.H., Cox P.N., Fineman J.R., Finer N.N., Rosenberg E.M., Silver M.M., Tyebkhan J., Zwass M.S., Morin F.C. Inhaled nitric oxide enhances oxygenation but not survival in infants with alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 1997;130(3):417–422. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70203-8.

23. Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A., Jedidi M., Mokni M., Ben Dhiab M., Zemni M., Kamel Souguir M. Pulmonary alveolar capillary dysplasia in infants: A rare and deadly missed diagnosis. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* 2022;71(2):112–114. DOI: 10.1016/j.ancard.2020.07.017.

24. Towe C.T., White F.V., Grady R.M., Sweet S.C., Eghtesady P., Wegner D.J., Sen P., Szafranski P., Stankiewicz P., Hamvas A., Cole F.S., Wambach J.A. Infants with Atypical Presentations of Alveolar Capillary Dysplasia with Misalignment of the Pulmonary Veins Who Underwent Bilateral Lung Transplantation. *J. Pediatr.* 2018;194:158–164.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.026.

25. Slot E., Edel G., Cutz E., et al. Alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: clinical, histological, and genetic aspects. *Pulm. Circ.* 2018;8(3):2045894018795143. DOI: 10.1177/2045894018795143.

26. Liang T., Vargas S.O., Lee E.Y. Childhood Interstitial (Diffuse) Lung Disease: Pattern Recognition Approach to Diagnosis in Infants. *Amer. J. Roentgenol.* 2019;212(5):958–967.

27. Deterding R.R., Pye C., Fan L.L., Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2005;40(2):157–165. DOI: 10.1002/ppul.20243.

28. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* 2007;176(11):1120–1128. DOI: 10.1164/rccm.200703-393OC.

29. Sodhi K.S., Sharma M., Lee E.Y., Saxena A.K., Mathew J.L., Singh M., Khandelwal N. Diagnostic Utility of 3T Lung MRI in Children with Interstitial Lung Disease: A Prospective Pilot Study. *Acad. Radiol.* 2018;25(3):380–386. DOI: 10.1016/j.acra.2017.09.013.

### Информация об авторах:

**Ильина Наталья Александровна** – д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

**Иванов Сергей Львович** – зав. отделением реанимации, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-3029-5271, e-mail: sergey\_ivanov999@yahoo.com.

**Мягкова Ирина Евгеньевна** – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-5790-1190, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

**Прусакова Ксения Владимировна** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, СПбГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-3934-6290, e-mail: ksenya.rush@mail.ru.

### Authors information:

**Ilyina Natalia A.** – Ph. D, MD, Professor of Radiology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint-Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

**Ivanov Sergey L.** – Head of the intensive care unit, anesthesiologist-resuscitator of the neonatal intensive care unit, Saint-Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint-Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-3029-5271, e-mail: sergey\_ivanov999@yahoo.com.

**Myagkova Irina E.** – Pathologist of the Pathology Department, Saint-Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint-Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-5790-1190, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

**Prusakova Ksenya V.** – Radiologist of the Department of Diagnostic Radiology, Saint-Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint-Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-3934-6290, e-mail: ksenya.rush@mail.ru.