

Врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен: клинико-морфологические сопоставления

Д.Ю.Овсянников^{1,2}, В.П.Мирошниченко², И.С.Давыдов¹ ✉, М.А.Абрамян^{1,2}, В.В.Горев², А.Г.Талалаев², Ю.И.Семина², В.А.Стрельникова^{1,2}, Е.Л.Туманова³

¹ Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»: 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1 / 9

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД) и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД / АРЛВ) — редкие генетически детерминированные интерстициальные заболевания легких у младенцев, манифестирующие в первые часы / сутки после рождения. Патология характеризуется летальным исходом и обычно диагностируется при аутопсии. **Целью** работы явилось рассмотрение клинических проявлений и патоморфологической картины ВАД и АКД / АРЛВ на основании клинических наблюдений новорожденных, получавших искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), терапию в связи с высокой легочной гипертензией (ЛГ), экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО). Приведена клинико-анамнестическая характеристика пациентов. Рассмотрены результаты прижизненных методов визуализации, аутопсийного исследования с применением световой микроскопии и рутинных методов окраски микропрепаратов, иммуногистохимических методов. При оценке данных гистологического исследования подробно описаны морфологические изменения в легких, характерные для ВАД и АКД / АРЛВ. **Заключение.** Данные патологоанатомического исследования играют решающую роль при диагностике ВАД и АКД / АРЛВ, которые необходимо заподозрить у новорожденных с дыхательной недостаточностью, тяжелой ЛГ в случае неэффективности ИВЛ, ингаляций оксида азота и ЭКМО.

Ключевые слова: врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен, диффузные нарушения развития легких, легочная гипертензия, новорожденные, патологическая анатомия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Этическая экспертиза. От законных представителей пациентов получено разрешение на публикацию клинических наблюдений.

© Овсянников Д.Ю. и соавт., 2024

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Мирошниченко В.П., Давыдов И.С., Абрамян М.А., Горев В.В., Талалаев А.Г., Семина Ю.И., Стрельникова В.А., Туманова Е.Л. Врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен: клинико-морфологические сопоставления. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 238–247. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-238-247

Congenital alveolar dysplasia and alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: clinical and anatomical comparisons

Dmitry Yu. Ovsyannikov^{1,2}, Vladimir P. Miroshnichenko², Igor S. Davydov¹ ✉, Mikhail A. Abrahamyan^{1,2}, Valery V. Gorev², Alexander G. Talalaev², Yulia I. Semina², Valeria A. Strelnikova^{1,2}, Elena L. Tumanova³

¹ Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”: 4th Dobryninskiy per. 1/9, Moscow, 119049, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Congenital alveolar dysplasia (CAD) and alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins (ACD/MPV) are rare genetically determined interstitial lung diseases in infants that manifest in the first hours to days after birth, have fatal outcome and are usually diagnosed at autopsy. **The aim** of this work was to consider the clinical manifestations and pathomorphologic picture of CAD and ACD/MPV based on clinical

observations of newborns who were on a ventilator, received therapy for high pulmonary hypertension and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The clinical characteristics and medical history of the patients are described. The results of lifetime imaging methods, autopsy examinations with light microscopy and the use of routine staining methods of micro-preparations as well as immunohistochemical methods are considered. Morphologic changes in the lungs characteristic of CAD and ACD/MPV are described in detail in the analysis of histologic examination data. **Conclusion.** The pathoanatomical examination data are of crucial importance for the diagnosis of CAD and ACD/MPV, which must be suspected in newborns with respiratory insufficiency and severe pulmonary hypertension when ventilation, inhalation of nitric oxide and ECMO are ineffective.

Key words: congenital alveolar dysplasia, alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins, diffuse lung development disorders, pulmonary hypertension, newborns, pathological anatomy.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Ethical review. Permission has been obtained from the legal representatives of the patients to publish the clinical data.

© Ovsyannikov D.Yu. et al., 2024

For citation: Ovsyannikov D.Yu., Miroshnichenko V.P., Davydov I.S., Abramyan M.A., Gorev V.V., Talalayev A.G., Semina Yu.I., Strel'nikova V.A., Tumanova E.L. Congenital alveolar dysplasia and alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: clinical and anatomical comparisons. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 238–247 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-238-247

Согласно современной классификации, в понятие «диффузные нарушения развития легких» включены такие патологии, как врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД), альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД / АРЛВ), или врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия (ВАКД). Указанные заболевания специфичны для детского возраста [1]. Их формирование связано с нарушением первичных молекулярных механизмов легочного и / или сосудистого развития. При АКД / АРЛВ выявляется персистенция макрофагов с рецепторами ангиопоэтинов TIE2 в просвете альвеол. Это объясняется тем, что гипоксия ткани легкого активирует TIE2-рецепторы эндотелиальных клеток, приводя к адгезии циркулирующих макрофагов, и, как следствие, их дальнейшей миграции из альвеолярных перегородок в просвет альвеол. Процесс активации рецепторов, адгезии макрофагов и их миграции опосредованно запускает инвагинационный ангиогенез — из одного сосуда при инвагинации его стенки образуется второй сосуд, формируя тем самым абберантный тип кровоснабжения [2, 3].

Клинически данные патологические состояния проявляются тяжелым респираторным дистресс-синдромом у доношенных новорожденных в первые часы жизни, сопровождающимся высокой легочной гипертензией (ЛГ) / легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), часто сочетаются с врожденными пороками развития (ВПР), рефрактерны к любым терапевтическим вмешательствам. Рентгенологически определяется диффузное снижение прозрачности легочной ткани, свойственное респираторному дистресс-синдрому [4].

При ВАД по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявляются грубое нарушение архитектоники легочной паренхимы, диффузные ретикулярные изменения, отражающие неравномерное утолщение междолькового интерстиция с кистозной перестройкой паренхимы легкого. У детей с АКД / АРЛВ при КТ обычно обнаруживаются разнообразные изменения: двусторонние диффузные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», диффузное нарушение архитектоники легких с мелкосетчатой деформацией и грубыми

уплотнениями перибронхиального, периваскулярного и междолькового интерстиция, обеднение сосудистого рисунка, плевропультмональные спайки и множественные участки вздутия [5].

Диагноз подтверждается данными биопсии или аутопсии [6]. При ВАД по результатам гистологического исследования определяется, по выражению *Н.Е. MacMahon*, впервые описавшего данную патологию в 1947 г., «... очень мало альвеол и очень много интерстициальной ткани» [7]. Немногочисленные альвеолы при ВАД имеют большие размеры, альвеолярные перегородки утолщены и содержат примитивную мезенхиму без зрелых коллагеновых волокон, отмечается обилие кровеносных сосудов, при этом бронхиальный эпителий хорошо дифференцирован, альвеолы деформированы за счет утолщения и фибрирования межалвеолярных перегородок, выстланы альвеолоцитами II типа [5, 6]. Морфологические изменения при АКД / АРЛВ включают толстостенные альвеолярные перегородки, нарушение ангиогенеза микроциркуляторного русла, гипертрофию мышечного слоя с фиброзом мелких и средних легочных артерий [2, 3]. Типичными признаками АКД / АРЛВ являются нарушение развития легочной доли (остановка внутриутробного развития на поздней каналикулярной или ранней саккулярной стадиях) и изменение положения легочных вен (вены располагаются параллельно ветвям легочной артерии, объединены общей адвентицией, встречаются анастомозы) [4, 5]. «Смещенные легочные вены» представляют собой преацинарные шунтирующие сосуды между системными и легочными сосудами [8]. У пациентов с АКД / АРЛВ возможны участки легкого с нормальной капиллярной сетью, что создает диагностические трудности при гистологическом исследовании, определяет возможность развития менее тяжелой, иногда отсроченной после рождения, манифестации заболевания [9]. Сравнительная характеристика вариантов диффузных нарушений развития легких представлена в таблице. Для более точной диагностики диффузных нарушений развития легких целесообразно использовать полногеномное секвенирование [10]. Вместе с тем отрицательный результат генетического исследова-

Таблица
Клинические, гистологические и генетические особенности диффузных нарушений развития легких [10]
Table
Clinical, histological and genetic features of diffuse disorders of lung development [10]

Показатели	ВАД	АКД / АРЛВ
Код по МКБ-10	Q33.6	Q33.6
Код по МКБ-11	LA75.2	CB04.0
Клинические особенности		
ЗВУР плода	+	–
Гестационный возраст	Доношенные 50 %	Доношенные > 90 %
Манифестация симптомов	24–48 ч	24–48 ч
Исход заболевания	Смерть в первые недели, некоторые выживают	Смерть в первые часы / дни
Гипоксемия	Умеренная	Рефрактерная
Респираторный ацидоз	–	+
ЛАГ	+	+
Генетические особенности		
Ген	<i>TBX4, FGF10</i>	<i>FOXF1</i>
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Гистологические особенности		
Фаза развития легкого	Каналикулярная / ранняя сакулярная	Каналикулярная
Альвеолы	Не до конца сформированы	+
Ацинарные структуры	Симплификация, снижено количество	+
Смещение легочных вен	–	+
Лимфангиозктазия	Редко	+
Внепочечные пороки развития		
Желудочно-кишечный тракт	+	+
Мочеполовая система	+	+
Сердечно-сосудистая система	+	+
Костно-мышечная система	+	–
ЛОР-органы	+	–
Кожа	+	–
Лицевой дисморфизм	–	–

Примечание: ВАД – врожденная альвеолярная дисплазия; АКД / АРЛВ – альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен; МКБ – Международная классификация болезней; ЗВУР – задержка внутриутробного роста; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

ния не исключает диагноза при наличии гистопатологических изменений.

Процедура экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), как и использование ингаляционного оксида азота (iNO), не приводят к долговременной выживаемости при диффузных нарушениях развития легких, хотя при обеспечении вентиляционной поддержки и ЭКМО продолжительность жизни может достигать нескольких недель, редко – месяцев. Имеются единичные наблюдения атипичной или отсроченной клинической манифестации АКД / АРЛВ, выживания младенцев с данным заболеванием, перенесших трансплантацию легких в возрасте 4–20 мес. [11, 12].

Представлены клинические наблюдения за пациентами ($n = 2$) с ВАД и АКД / АРЛВ, получавшими ЭКМО, у которых наступил летальный исход в неонатальном периоде. Диагноз верифицирован при аутопсии.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент М. родился 28.03.23. Ребенок от 11-й беременности, 3 из которых закончились выкидышами на раннем сроке (до 5 нед. гестации, пол детей неизвестен), 1 – антенатальной гибелью плода (мальчик) на 20-й неделе, 7 – родами (в 2006 г. родился мальчик, роды на 27-й неделе гестации, множественные ВПР; в 2008 г. родился мальчик, роды срочные, летальный исход на 2-е сутки; в 2009, 2011, 2017 г. родились девочки, роды срочные, дети здоровы; в 2019 г. родился мальчик, роды срочные, на 10-й минуте после рождения произошла остановка дыхания, находился длительно в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), на данный момент жив, развивается по возрасту, хронической патологии органов дыхания не отмечено; в 2023 г. – обследуемый пациент М.).

Матери 41 год, беременность и роды протекали без патологии. Ребенок доношенный, масса тела при рождении – 3 610 г, длина тела – 53 см, оценка по шкале Апгар – 7 / 7 баллов. На 8-й минуте жизни возник цианоз,

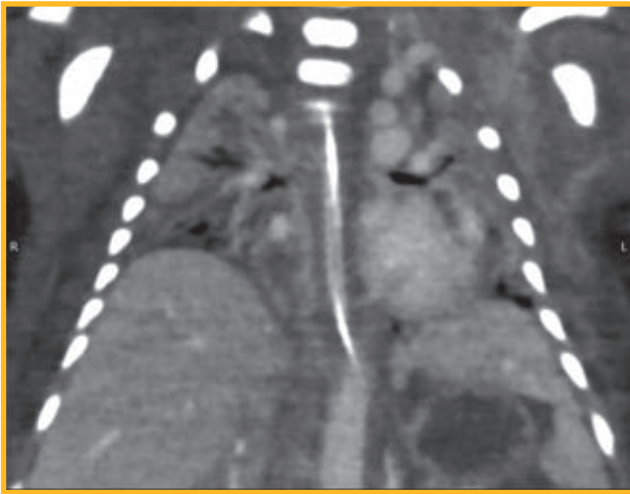


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением пациента М. Отмечается практически полное отсутствие воздушных участков легочной ткани
Figure 1. Computer tomogram scan of the thoracic cavity organs with intravenous contrast enhancement, patient M. Air spaces are almost absent in the lung tissue.

нарастала дыхательная недостаточность; ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в ОРИТН, затем (29.03.23) — в блок интенсивной терапии отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». У ребенка нарастала сердечно-легочная недостаточность с развитием лактат-ацидоза, тяжелой ЛГ, систолическое давление в легочной артерии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), оцененное по скорости трикуспидальной регургитации, составило 60 мм рт. ст. Проведена комплексная терапия iNO, силденафилом, бозентаном — без эффекта. По данным ЭхоКГ также диагностированы открытый артериальный проток, межпредсердное сообщение. Выполнена КТ ОГК с контрастированием, по данным которой выявлено практически полное отсутствие воздушных участков легочной ткани, при этом исключены ВПР трахеи и бронхов (рис. 1).

Лабораторных данных (нормальный уровень лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка, отрицательные результаты посевов, серологических тестов), подтверждающих врожденную пневмонию и иную перинатальную инфекцию, не получено. 29.03.23 проведено подключение веноартериальной ЭКМО югулярным доступом. Проявления сердечной недостаточности носили вторичный характер на фоне выраженной гипоксемии, гиперкапнии и рефрактерной к терапии ЛГ. Проведение ЭКМО осложнилось преренальной анурией, острой почечной и острой печеночной недостаточностью. Состояние оставалось крайне тяжелым, прогрессировала сердечно-легочная недостаточность, которая и явилась непосредственной причиной смерти в возрасте 18 суток.

По результатам аутопсии установлен диагноз ВАД. Степень зрелости легких не соответствовала возрасту. Межальвеолярные перегородки были диффузно утолщены, отмечено наличие большого количества мезенхимы, которую сопровождали многочисленные капилляры (CD31), также были определены начальные признаки фибрирования (при окраске на трихром

по Массону). В просвете некоторых альвеол и бронхов отмечено небольшое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов и десквамированный эпителий. Альвеоларно-радиальный счет составил 3–4 альвеолы до респираторной бронхиолы. Определялись эмфизематозно расширенные альвеолы, распространенные участки ателектазов. Гистологическая картина легких была сравнительно однородна, большинство полей зрения занимали преальвеолярные пространства с толстостенными перегородками, двойным слоем капилляров, без формирования альвеолокапиллярных мембран, что было верифицировано на основании экспрессии CD31 (рис. 2А). В немногочисленных полях зрения визуализировались тонкостенные перегородки с одним слоем капилляров по экспрессии CD31 (см. рис. 2В). Дифференцированные альвеолоциты I типа наиболее распространены в субплевральных областях, в толще легочной ткани дифференцировка была нарушена согласно экспрессии цитокератина-7 (СК7, см. рис. 2С, D). Отличительной чертой данного наблюдения явилась диффузная экспрессия напси-на А (до 10 % при норме 1–2 %), визуализирующая большое количество сурфактант-продуцирующих клеток (см. рис. 2Е, F).

Вероятно, такая реакция является компенсаторно-приспособительной. Отсутствовал хрящевой каркас бронхов среднего калибра, морфологические изменения стенок мелких легочных артерий соответствовали 1–2-й стадии по классификации Хита–Эдвардса [13].

Морфологическими находками явились также широко открытый артериальный проток (0,8 см), открытое овальное окно (0,6 см), распространенные ателектазы и эмфизема легких, гипертрофия миокарда правого и левого желудочков сердца, субтотальная энцефаломалиция, острый панкреатит, фиброз и холестаз печени, общее венозное полнокровие, анасарка, асцит, отек мягких мозговых оболочек и вещества головного мозга.

Клиническое наблюдение № 2

Девочка С., доношенная, от 1-й беременности, масса тела при рождении — 3 800 г, длина тела — 52 см, роды домашние. Матери 18 лет, в женской консультации не наблюдалась. На 1-е сутки жизни 23.07.23 госпитализирована в ОРИТН Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» с последующим переводом в блок интенсивной терапии отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии в крайне тяжелом нестабильном состоянии в связи с выраженной артериальной гипоксемией, подозрением на цианотический врожденный порок сердца (ВПС). ВПС по данным ЭхоКГ был исключен.

При осмотре обращали на себя внимание признаки дыхательной и сердечной недостаточности на фоне высокой ЛГ (систолическое давление в легочной артерии — 65 мм рт. ст.), гипербилирубинемии. По данным пульсоксиметрии — десатурация до 30–40 %, несмотря на агрессивную респираторную поддержку, кислородотерапию, ЛАГ-специфическую терапию (iNO, силденафил, бозентан). По данным обзорной рентгенограммы ОГК выявлено обеднение легочного рисунка в периферических отделах (рис. 3).

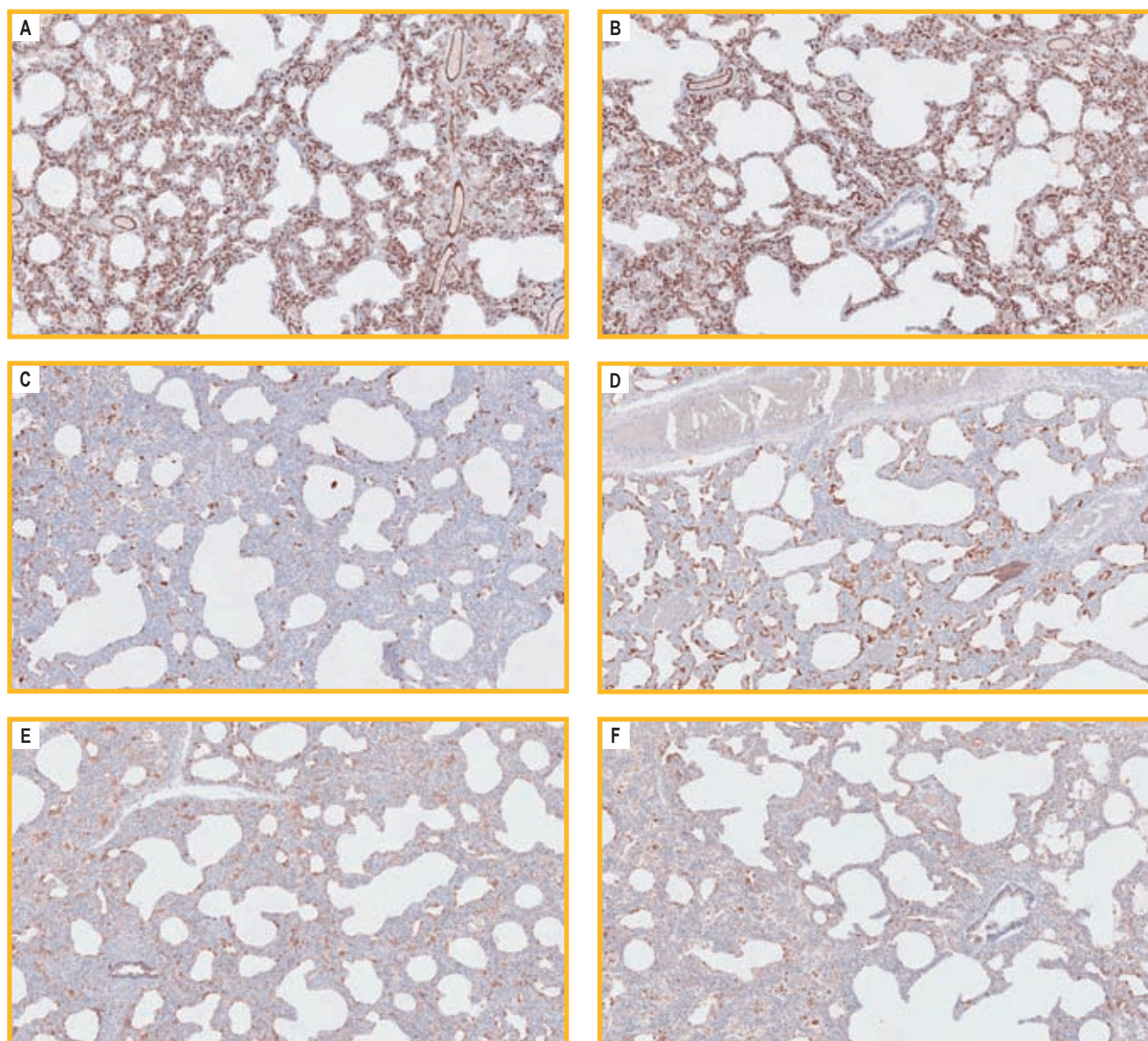


Рис. 2. А — участки с утолщенными перегородками, двойным слоем капилляров, CD31; $\times 5$; В — участки с тонкими перегородками, гистоархитектурой капилляров, соответствующей норме, CD31; $\times 5$; С — утолщенные перегородки с недостаточным количеством альвеолоцитов I типа, CK7; $\times 5$; D — участки с количеством альвеолоцитов I типа, соответствующим норме, CK7; $\times 5$; E — участки с утолщенными перегородками, гиперплазией альвеолоцитов II типа, напсин А; $\times 5$; F — участки с тонкими перегородками, гиперплазией альвеолоцитов II типа, напсин А; $\times 5$

Figure 2. A, areas with thickened septa, with a double layer of capillaries, CD31; $\times 5$; areas with thin septa with capillary histoarchitecture that are considered normal, CD31; $\times 5$; C, thickened septa with insufficient number of type I alveolocytes, CK7; $\times 5$; D, sites with the number of type I alveolocytes that are considered normal, CK7; $\times 5$; E, areas with thickened septa, with type II alveolocyte hyperplasia, napsin A; $\times 5$; F, areas with thin septa, with type II alveolocyte hyperplasia, Napsin A; $\times 5$

С учетом рефрактерной к терапии ЛГ 24.07.23 выполнено подключение веноартериальной ЭКМО, которую девочка получала в течение 16 суток до момента наступления летального исхода.

Механическая поддержка кровообращения позволила выиграть время и исключить, как и в клиническом наблюдении № 1, врожденные инфекции, неонатальную пневмонию, ВПР гортани, трахеи и бронхов. При проведении ангиопульмонографии зарегистрировано отсутствие капиллярной фазы контрастирования, маятникообразное движение контраста, высокое сопротивление сосудов малого круга кровообращения. Прогрессивное ухудшение

респираторного статуса, несмотря на активную терапию, не позволило провести отлучение от ЭКМО, биопсию легких. Ребенок погиб от вторичных осложнений (печеночная недостаточность, острое почечное повреждение III стадии по классификации Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* — KDIGO), несмотря на проведение сеансов плазмообмена, заместительной почечной терапии, перитонеального диализа.

При морфологическом исследовании установлен диагноз АКД / АРЛВ, ВПР нижних дыхательных путей (врожденная кистозная аденоматозная мальформация легких) II типа. Примечательность патогистологиче-



Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки С. Признаки обеднения легочного кровотока

Figure 3. Chest X-ray of patient C. Signs of depletion of pulmonary blood flow

ских изменений в легких у пациентки заключалась в полиморфизме изменений в пределах одного легкого, а зачастую и одного предметного стекла. Визуализировались участки с внутриальвеолярным отеком, некрозами, ателектазом, зоны с толстостенными межальвеолярными перегородками и зоны с ВПР нижних дыхательных путей II типа. Обнаруживалось отсутствие хрящевого каркаса бронхов среднего калибра, их просвет был деформирован, сами бронхи имели неправильную продолговатую форму, бронхиальный эпителий — признаки плоскоклеточной метаплазии. Отмечались патогномоничные для АКД / АРЛВ толстостенные артериальные сосудистые структуры, связанные с соседней венозной структурой, имеющие единую адвентицию (рис. 4А), а также аваскулярные зоны (см. рис. 4В).

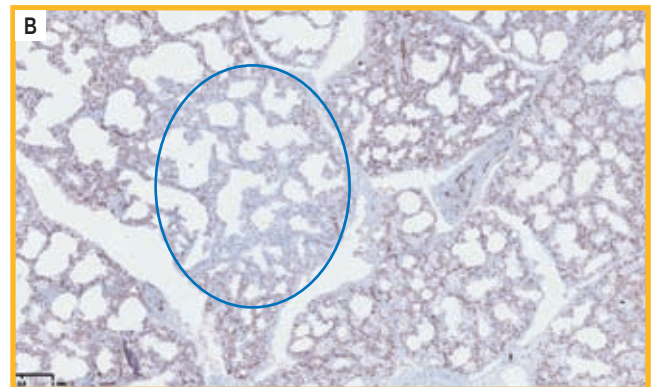
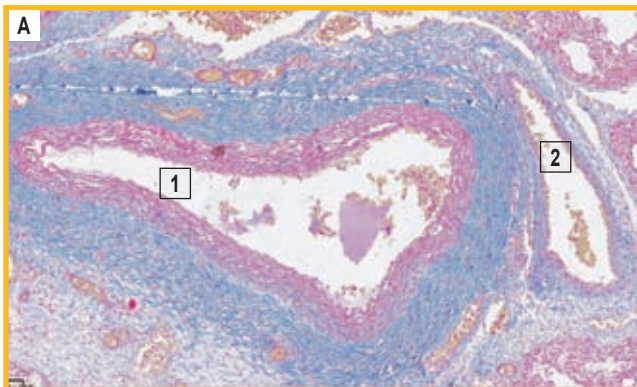


Рис. 4. А — морфологическое исследование ткани легких пациентки С.; трихром по Массон; $\times 10$ — комплекс «артерия (1) — вена (2)»; В — морфологическое исследование ткани легких пациентки С., CD 31; $\times 3,5$ — аваскулярная зона

Figure 4. A, Morphological examination of lung tissue of patient S., trichrome by Masson; $\times 10$ — complex “artery (1) — vein (2)”; B, Morphological examination of lung tissue of patient S., CD 31, $\times 3.5$ — avascular zone

Мелкие легочные артерии — с начальными признаками фиброза и гиперплазии мышечного слоя, что соответствовало, как и в клиническом наблюдении № 1, 1–2-й стадии по классификации Хита—Эдвардса [13]. При дополнительных исследованиях (экспрессия CD31 на эндотелии сосудов) достоверно подтвержден двойной слой капилляров в утолщенных перегородках, без формирования альвеолокапиллярных мембран (рис. 5А). Судя по экспрессии CD31, картина ателектаза сформирована участками с тонкими перегородками с одним слоем капилляров и образованием альвеолокапиллярных мембран.

Вероятнее всего, эти зоны являлись наиболее функциональными при жизни ребенка, а их изменения, обусловленные осложнениями от ЭКМО, привели к прогрессированию дыхательной недостаточности и смерти. При проведении иммуногистохимической реакции с CD31 визуализировались бессосудистые зоны — утолщенные межальвеолярные перегородки, в которых отсутствовали сосуды микроциркуляторного русла. Экспрессией СК7 и напсина А также подтверждается гипотеза о неравномерности морфогенеза легочной ткани. В зонах ателектаза визуализировалось достаточное количество альвеолоцитов I и II порядка, тогда как в утолщенных перегородках дифференцировка альвеолоцитов была нарушена, визуализировались немногочисленные дифференцированные альвеолоциты I порядка (СК 7; см. рис. 5В) и единичные альвеолоциты II порядка.

В этом случае отмечена выраженная персистенция макрофагов как в толще межальвеолярных перегородок, так и в альвеолярных пространствах (CD163). Кроме того, при аутопсии обнаружены проявления геморрагического синдрома (внутри мозговое паренхиматозное субкортикальное кровоизлияние в левой теменно-затылочной области, распространенные мелкие субарахноидальные кровоизлияния; распространенные кровоизлияния в легких, почках; субэндокардиальные кровоизлияния в миокард с явлениями организации; очаговые кровоизлияния в брыжейке тонкой и толстой кишки; кровоизлияния в слизистую оболочку тонкой и толстой кишки; очаговые крово-

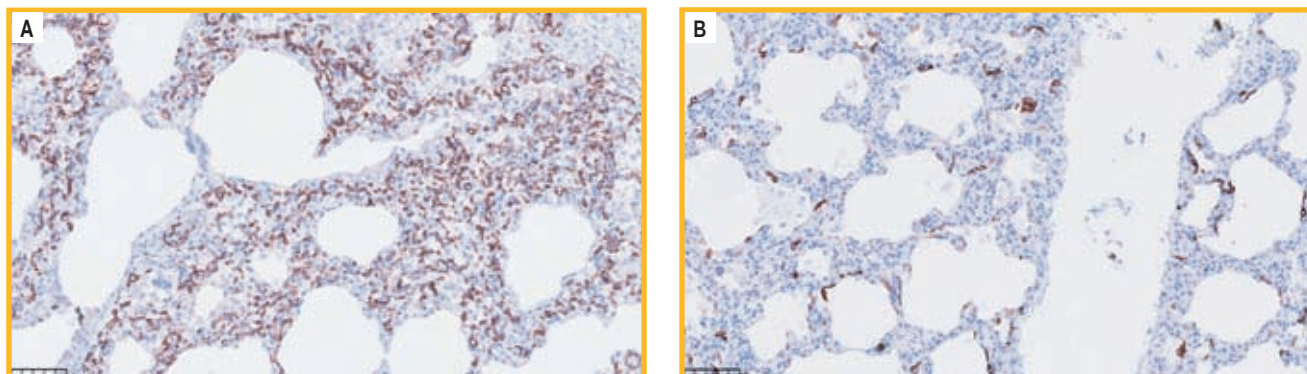


Рис. 5. А — утолщенные межальвеолярные перегородки с двойным слоем капилляров, CD31; $\times 20$; В — утолщенные межальвеолярные перегородки с недостаточным количеством альвеолоцитов I типа, CK 7; $\times 20$

Figure 5. A, thickened interalveolar septa with a double layer of capillaries, CD31; $\times 20$; B, thickened interalveolar septa with insufficient number of type I alveolocytes, CK 7; $\times 20$

излияния в паренхиму селезенки и мозговое вещество надпочечников; распространенные некрозы и кровоизлияния в паренхиме печени), распространенные некрозы коркового и мозгового вещества почек, что можно расценивать как осложнение ЭКМО [14]; желтуха кожного покрова, слизистых оболочек, мягких тканей, интимы сосудов внутренних органов.

Обсуждение

ВАД и АКД / АРЛВ являются чрезвычайно редкими летальными интерстициальными заболеваниями легких у младенцев, которые, возможно, реже диагностируются, чем встречаются. В доступной литературе обнаружены всего 5 случаев данных заболеваний в России, ни один из пациентов не получал терапию с помощью ЭКМО [5, 15, 16].

Трудности прижизненной диагностики ВАД и АКД / АРЛВ связаны с быстрым наступлением летального исхода, рефрактерностью при обычно распространенных морфологических изменениях к проводимой респираторной терапии, ЛАГ-специфической терапии и даже ЭКМО, что продемонстрировано в приведенных клинических наблюдениях. В обоих случаях заболевания развились у доношенных детей без инфекционных заболеваний, манифестируя в виде респираторного дистресс-синдрома, персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН) в первые минуты / часы жизни. Необходимо отметить, что в соответствии с Панамской классификацией гипертензионной сосудистой болезни легких у детей (2011) ЛГ, связанная с фетальными нарушениями развития сосудов легких, к которым относятся, в частности, ВАД и АКД / АРЛВ, включена в 1-ю категорию причин гипертензионной сосудистой болезни легких, в то время как ПЛГН — во 2-ю категорию, что имеет важное практическое значение, нацеливая врача на необходимость дифференциальной диагностики данных состояний [17].

В историческом аспекте можно предположить, что некоторые случаи, первоначально расцениваемые как идиопатическая ПЛГН, фактически являлись недиагностированными диффузными нарушениями развития легких.

Жизнеспасающая процедура ЭКМО, инициированная с 1-х суток жизни, позволила пациентам дожить до 18 и 17 суток соответственно, а детальное морфологическое исследование — посмертно верифицировать диагноз. Следует отметить, что в отсутствие ЭКМО летальный исход при диффузных нарушениях роста легких наступает уже в первые часы / сутки жизни, как отмечено у сибсов пациента М. (клиническое наблюдение № 1).

В литературе обсуждалась целесообразность проведения ЭКМО, которая расценивалась как бессмысленная, у пациентов с ВАКД в случае проведения биопсии легких [18]. Вместе с тем при биопсии легких диагноз ВАКД устанавливается не более чем в 10 % случаев [19]. Среди особенностей представленных пациентов выделяются, вероятно, ассоциированный с полом тип наследования, отсутствие задержки внутриутробного роста плода, наличие ВПС (открытый артериальный проток, открытое овальное окно) у пациента М. с ВАД (клиническое наблюдение № 1); отсутствие внелегочных ВПР у пациентки С. при сочетании АКД / АРЛВ с ВПР нижних дыхательных путей II типа (клиническое наблюдение № 2); отсутствие хряща в бронхах среднего калибра, наличие осложнений ЭКМО, в т. ч. на аутопсии, у обоих пациентов.

Заключение

ВАД и АКД / АРЛВ являются очень редкими причинами дыхательной недостаточности новорожденных, вторичной по отношению к тяжелой ЛГ, которая невосприимчива к стандартным методам лечения, таким как ИВЛ, iNO и ЭКМО, что продемонстрировано в приведенных клинических наблюдениях. Подавляющее большинство случаев ВАД и АКД / АРЛВ по-прежнему диагностируется на аутопсии благодаря характерной гистологической картине. Данные заболевания необходимо заподозрить при неэффективности ЛАГ-специфической терапии ПЛГН и неэффективности ЭКМО. Ведение пациентов и установление диагноза возможны в рамках мультидисциплинарного подхода и тщательного морфологического исследования.

Список сокращений

АКД / АРЛВ — альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен
 ВАД — врожденная альвеолярная дисплазия
 ВАКД — врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия
 ВПР — врожденные пороки развития
 ВПС — врожденный порок сердца
 ЗВУР — задержка внутриутробного роста
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 КТ — компьютерная томография
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
 ЛГ — легочная гипертензия
 МКБ — Международная классификация болезней
 ОГК — органы грудной клетки
 ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
 ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ЭхоКГ — эхокардиография
 iNO — ингаляционный оксид азота
 KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

Литература

- Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1747. DOI: 10.3390/jcm11061747.
- Kamp J.C., Neubert L., Ackermann M. et al. A morphomolecular approach to alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Pathol.* 2022; 192 (8): 1110–1121. DOI: 10.1016/j.ajpath.2022.05.004.
- Bishop N.B., Stankiewicz P., Steinhorn R.H. Alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (2): 172–179. DOI: 10.1164/rccm.201010-1697CI.
- Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. *Педиатр.* 2016; 7 (2): 104–112. DOI: 10.17816/PED72104-112.
- Ильина Н.А., Иванов С.Л., Мягкова 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.
- Armes J.E., Ashworth M., Mifsud W. 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.
- MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am. J. Pathol.* 1948; 24 (4): 919–931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1942746/>
- Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 2014; 164 (1): 192–195. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.08.035.
- Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A. et al. 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.
- Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1093–1101. DOI: 10.1164/rccm.201903-0495TR.

- Alturkustani M., Li D., Byers J.T. et al. 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.
- Towe C.T., White F.V., Grady R.M. et al. 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.
- Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958; 18 (4, Pt 1): 533–547. DOI: 10.1161/01.cir.18.4.533.
- Xiong J., Zhang L., Bao L. Complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 124. DOI: 10.1186/s12890-020-1144-8.
- Федоров И.А., Степанов О.Г., Пушкарева Ю.Э. Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия легких у новорожденного ребенка. *Вестник Южно-Уральского государственного университета.* 2012; 42 (301): 127–128. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdannaya-alveolyarno-kapillyarnaya-displaziya-legkih-u-novorozhdennogo-rebenka?ysclid=ltzlibyz10287184861>
- Гаврилова Е.С., Борисова А.А., Быкова Е.В., и др. Клиническое наблюдение врожденной альвеолярно-капиллярной дисплазии легких у новорожденного ребенка. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12 (2): 162–164. Доступно на: <https://scip.org/14918249>
- Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (2): 286–298. DOI: 10.4103/2045-8932.83456.
- Steinhorn R.H., Cox P.N., Fineman J.R. et al. 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.
- Nandyal R.R., Parham D., Yu Z., Escobedo M. Congenital alveolar capillary dysplasia and new associations: a case series with a report of new associations and literature review. *Med. Rep. Case Stud.* 2017; 2 (1): 129. DOI: 10.4172/2572-5130.1000129.

Поступила: 09.01.24
 Принята к печати: 19.03.24

References

- Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1747. DOI: 10.3390/jcm11061747.
- Kamp J.C., Neubert L., Ackermann M. et al. A morphomolecular approach to alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Pathol.* 2022; 192 (8): 1110–1121. DOI: 10.1016/j.ajpath.2022.05.004.
- Bishop N.B., Stankiewicz P., Steinhorn R.H. Alveolar capillary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (2): 172–179. DOI: 10.1164/rccm.201010-1697CI.
- Boytsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. [On the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of growth and development of the lungs]. *Pediatr.* 2016; 7 (2): 104–112. DOI: 10.17816/PED72104-112 (in Russian).
- Il'ina N.A., Ivanov C.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]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya.* 2023; 22 (1): 92–102. DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102 (in Russian).
- Armes J.E., Ashworth M., Mifsud W. 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.
- MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am. J. Pathol.* 1948; 24 (4): 919–931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1942746/>
- Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 2014; 164 (1): 192–195. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.08.035.

9. Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A. et al. 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.
10. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1093–1101. DOI: 10.1164/rccm.201903-0495TR.
11. Alturkustani M., Li D., Byers J.T. et al. 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. Towe C.T., White F.V., Grady R.M. et al. 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.
13. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958; 18 (4, Pt 1): 533–547. DOI: 10.1161/01.cir.18.4.533.
14. Xiong J., Zhang L., Bao L. Complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 124. DOI: 10.1186/s12890-020-1144-8.
15. Fedorov I.A., Stepanov O.G., Pushkareva YU.E. [Congenital alveolar-capillary dysplasia of the lungs in a newborn child]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta.* 2012; 42 (301): 127–128. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennaya-alveolyarno-kapillyarnaya-displaziya-legkih-u-novorozhdenno-go-rebenka?ysclid=ltzlibyz10287184861> (in Russian).
16. Gavrilova E.S., Borisova A.A., Bykova E.V. et al. [Clinical case of the course of congenital alveolar-capillary dysplasia of the lungs at a newborn]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2016; 12 (2): 162–164. Available at: <https://sciup.org/14918249> (in Russian).
17. Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (2): 286–298. DOI: 10.4103/2045-8932.83456.
18. Steinhorn R.H., Cox P.N., Fineman J.R. et al. 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.
19. Nandyal R.R., Parham D., Yu Z., Escobedo M. Congenital alveolar capillary dysplasia and new associations: a case series with a report of new associations and literature review. *Med. Rep. Case Stud.* 2017; 2 (1): 129. DOI: 10.4172/2572-5130.1000129.

Received: January 09, 2024

Accepted for publication: March 19, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д. м. н., заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: mdovskyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Dmitry Yu. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Head of the Department of Pediatrics, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (499) 154-03-33; e-mail: mdovskyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Мирошниченко Владимир Петрович — врач детский кардиолог отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: vmiroshnichenko@morozdgbk.ru (SPIN: 4715-3522; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4140-8777>)

Vladimir P. Miroshnichenko, Pediatric Cardiologist, Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: vmiroshnichenko@morozdgbk.ru (SPIN: 4715-3522; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4140-8777>)

Давыдов Игорь Сергеевич — клинический ординатор кафедры патологической анатомии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 940-90-03 (доб.: 1749); e-mail: i@davidov41.ru (SPIN: 9402-2169; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4019-3188>)

Igor S. Davydov, Clinical Resident, Department of Pathological Anatomy, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 940-90-03 (add.: 1749); e-mail: i@davidov41.ru (SPIN: 9402-2169; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4019-3188>)

Абрамян Михаил Арамович — д. м. н., профессор кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заведующий

отделением экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: neonsurg@gmail.com (SPIN: 4299-1032; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>)

Mikhail A. Abrahamyan, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: neonsurg@gmail.com (SPIN: 4299-1032; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>)

Горев Валерий Викторович — к. м. н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 8944-9664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>)

Valery V. Gorev, Candidate of Medicine, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 8944-9664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>)

Талалаев Александр Гаврилович — д. м. н., профессор, врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9938-7840; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-1925>)

Alexander G. Talalaev, Doctor of Medicine, Professor, Pathologist, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9938-7840; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-1925>)

Семина Юлия Игоревна — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9537-2340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-0250>)

Yulia I. Semina, Pathologist, State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9537-2340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-0250>)

Стрельникова Валерия Алексеевна — ассистент кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства

науки и высшего образования Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 870-55-22; e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

Valeria A. Strelnikova, Assistant, Department of Pediatrics, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department"; tel.: (495) 870-55-22; e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

Туманова Елена Леонидовна — д. м. н., заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 945-77-54; e-mail: elena07tumanova@yandex.ru (SPIN: 5818-0080; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>)

Elena L. Tumanova, Doctor of Medicine, Head of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 945-77-54; e-mail: elena07tumanova@yandex.ru (SPIN: 5818-0080; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>)

Участие авторов

Овсянников Д.Ю. — идея статьи, консультация пациентов, анализ данных морфологических исследований, написание и редактирование статьи
Мирошниченко В.П. — обследование и ведение пациентов, написание статьи

Давыдов И.С. — осуществление морфологических и иммуногистохимических исследований, написание статьи

Абрамян М.А. — обследование и ведение пациентов

Горев В.В. — определение и разработка концепции статьи

Талалаев А.Г., Туманова Е.Л. — анализ данных морфологических исследований, постановка диагноза

Семина Ю.И. — осуществление морфологических и иммуногистохимических исследований

Стрельникова В.А. — обследование пациента

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку и написание статьи, прочли и одобрили текст публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Ovsyannikov D.Y. — the idea of the article, consultation of patients, analysis of morphological assay data, writing and editing the article

Miroshnichenko V.P. — examination and management of the patients, writing the article

Davydov I.S. — implementation of morphological and immunohistochemical assays, writing the article

Abramyan M.A. — examination and management of the patients

Gorev V.V. — definition and development of the concept of the article

Talalaev A.G., Tumanova E.L. — analysis of morphological assay data, diagnosis

Semina Yu.I. — implementation of morphological and immunohistochemical assays

Strelnikova V.A. — examination of one patient

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.