

ГИПОПЛАЗИЯ ЛЕГКИХ: ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М.

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Гипоплазия легких отражает недоразвитие всех структурных элементов легких (bronхов, альвеол, сосудов). Частота ее выявления составляет в среднем 14 на 10000 новорожденных. Выделяют первичную и вторичную гипоплазию легких. Основными причинами гипоплазии легких являются аномалии и уменьшение размеров грудной полости, нарушения дыхательных движений плода, нарушения содержания жидкости в легких при маловодии, а также врожденные пороки сердца. При проведении патологоанатомического вскрытия необходима не только верификация гипоплазии легких, но и выяснение ее роли в танатогенезе как непосредственной причины смерти. В основе патологоанатомической диагностики лежат определение массы легких, соотношения массы легких и общей массы тела, а также и количества радиальных альвеол. Нижняя граница нормального соотношения массы легких и тела составляет 0,015 при сроке гестации менее 28 недель и 0,012 при сроке 28 и более недель гестации. Нормальное количество радиальных альвеол у доношенных новорожденных составляет 4-6.

Ключевые слова: легкое, гипоплазия легкого, врожденная диафрагмальная грыжа, маловодие, количество радиальных альвеол

PULMONARY HYPOPLASIA: CAUSES AND PATHOLOGICAL FINDING

Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M.

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Pulmonary hypoplasia reflects the underdevelopment of all structural elements of the lungs (bronchi, alveoli, vessels). The frequency of its detection is an average of 14 per 10,000 newborns. There are primary and secondary pulmonary hypoplasia. The main causes of pulmonary hypoplasia are abnormalities in the structure and reducing the size of the thoracic cavity, disorders of the respiratory movements of the fetus, violations of the maintenance of fluid in the lungs at oligohydramnios, and congenital heart disease. While conducting the autopsy, it is necessary not only verification of pulmonary hypoplasia, but also to elucidation of its role in tanatogenesis as immediate causes of death. At the basis of pathoanatomical diagnostics are the determination of lung mass, the ratio of lung weight and total body weight, and also the number of radial alveoli. The normal lower limit of the ratio of the mass of the lungs to the body is 0.015 at gestation period of less than 28 weeks, and 0.012 at the period of 28 or more weeks of gestation. The normal number of radial alveoli at term infants is 4-6.

Keywords: lung, pulmonary hypoplasia, congenital diaphragmatic hernia, oligohydramnios, radial alveolar count

Гипоплазией легких обозначают недоразвитие всех структурных элементов легких: бронхов, паренхимы, кровеносных сосудов. Согласно данным литературы, частота выявления гипоплазии легких составляет в среднем 14 на 10000 новорожденных [12]. Однако считается, что истинная частота заболеваемости выше этих показателей, поскольку слабо выраженная степень гипоплазии легких не диагностируется и соответственно не учитывается, а новорожденные выживают. Вместе с тем, у новорожденных она может проявиться сразу после рождения или прогрессировать в раннем неонатальном периоде в виде неустраняемой асфиксии и тем самым явиться непосредственной причиной смерти. Действительно, при выраженной гипоплазии легких летальный исход отмечается в 71-95% наблюдений [14]. Поэтому частота выявления гипоплазии легких на аутопсийном

материале варьирует от 7,8% до 22% [18], при этом в более 85% таких наблюдений она сочетается с другими врожденными аномалиями развития [18].

Целью данной работы явился анализ данных литературы о причинах и механизмах развития, а также критериях патолого-анатомической диагностики гипоплазии легких.

Прежде всего, следует уточнить, что хотя гипоплазия легких представляет собой врожденное состояние, она не расценивается в качестве истинного порока развития, поскольку почти всегда является вторичной по отношению к другой патологии [11]. Тем не менее, гипоплазия легких может быть и первичной. Первичная гипоплазия легких, являющаяся по своей сути изолированной аномалией развития, возникающей в отсутствие патологии матери и плода, встречается крайне редко [1]. Однако

J.-S. Hsu с соавт. [10] отмечает, что причиной первичной гипоплазии легких может быть идиопатическая недостаточность ряда факторов транскрипции и / или роста, в том числе при других врожденных аномалиях и синдромах, в частности, при птеригиум-синдроме, синдроме ятагана, Дауна (трисомии по 21-ой хромосоме).

Вторичная гипоплазия легких встречается гораздо чаще и является действительно вторичной по отношению к врожденным аномалиям и осложнениям беременности, вызывающим недоразвитие легких. Описанные причины развития вторичной гипоплазии легких могут быть условно подразделены на четыре группы [11, 13]:

- аномалии и главным образом уменьшение размеров грудной полости, встречающиеся при деформациях грудной клетки, особенно при скелетной дисплазии; деформациях грудного отдела позвоночника, например, при синдроме Клиппеля-Фейля (Klippel-Feil), проявляющимся врожденным уменьшением и синостозом шейных позвонков, а также при гидротораксе, врожденной диафрагмальной грыже и врожденной аденоматоидной мальформации легких;

- нарушения дыхательных движений плода вследствие повреждений в центральной нервной системе или нервно-мышечных расстройствах;

- нарушения содержания жидкости в легких и давления жидкости в легких при маловодии, в том числе при аномалиях почек и мочевых путей, приводящих к маловодию (агенезия почки, сиреномелия с агенезией почек, гипоплазия почек, атрезия уретры и другие обструктивные уропатии, поликистоз почек), а также при длительной потере околоплодной жидкости;

- врожденные пороки сердца с низким кровотоком в системе легочной артерии.

Наиболее частыми причинами развития гипоплазии легких являются аномалии развития почек, врожденная диафрагмальная грыжа и водянка плода, указывающие, что нарушения развития и роста легких произошли на ранней стадии развития (до 16 недель гестации). В то же время маловодие нарушает развитие легких плода после 16 недель гестации [17]. Действительно, J.S. Wigglesworth с соавт. [25] не выявили структурных различий в легких плода после разрыва плодных оболочек до 20 недель беременности, при наличии нормально функционирующих почек и в случаях двусторонней агенезии почек.

Основной причиной развития гипоплазии легких считается длительное маловодие почечной или внепочечной природы. Первое описание сочетания двусторонней

агенезии почек и гипоплазии легких было сделано Potter в 1946 году. Позднее было установлено, что гипоплазия легких является основной причиной смерти новорожденных с двусторонней почечной дисплазией с наличием или отсутствием кистозных изменений. Последняя характерна и для синдромом Potter (Поттера), проявляющегося также специфическими аномалиями лица (выступающий лобный бугор, уплощение и расширение корня носа, глубоко расположенные большие неправильной формы ушные раковины, микрогнатия, иногда старческое выражение лица новорожденного, так называемое, лицо Potter), аномалиями верхних и нижних конечностей (лопатообразные руки, симбодия, анхиподия, сиреномелия, другие пороки развития стоп) и гипоплазией легких. В ряде таких случаев, преимущественно после 34 недель гестации, отмечается малая масса новорожденного.

Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о генетической или тератологической природе гипоплазии легких, сочетающейся с различными аномалиями мочевыводящих путей. Предполагается, что развитие синдрома Поттера обусловлено несколькими дефектами мезодермы на ранних стадиях развития. В то же время большинство исследователей [24] считает, что структурные аномалии лица, легких и конечностей являются вторичными по отношению к маловодию. Внепочечные причины маловодия, в частности, длительное подтекание околоплодных вод, также описаны в качестве внепочечных проявлений синдрома Поттера. В свою очередь гипоплазия легких может встречаться при отсутствии полного комплекса врожденных аномалий, связанных с маловодием.

Тем не менее, длительное маловодие, обусловленное преждевременным повреждением плодных оболочек, рассматривается в качестве одной из причин гипоплазии легких [15]. Следует добавить, что общая частота преждевременного разрыва плодных оболочек варьирует, по данным литературы, от 5% до 45% [21]. Сам же разрыв представляет собой грозное осложнение, как в отношении матери, являясь причиной преждевременных родов и дистресса плода с последующим развитием болезни гиалиновых мембран [15]. К сожалению, преждевременный разрыв плодных оболочек обуславливает и мертворождение [4, 5].

Помимо гипоплазии легких длительный безводный промежуток способствует, в первую очередь, инфицированию матери и плода [19]. Частота таких инфекционных осложнений у новорожденных после преждевременного разрыва плодных оболочек

колеблется от 0,5 % до 25 % [21]. Однако, по мнению ряда авторов [15], более грозным осложнением разрыва плодных оболочек следует считать развитие гипоплазии легких как наиболее частой непосредственной причины смерти. Именно поэтому разрыв плодных оболочек с развитием маловодия расценивается в качестве фактора риска появления гипоплазии легких и неблагоприятного фактора прогноза новорожденного [16]. Так, частота выявления гипоплазии легких после маловодия, обусловленного длительным подтеканием околоплодных вод, варьировала от 8 % до 26 % [15, 21]. Общая летальность после такого продолжительного преждевременного разрыва плодных оболочек составила 17-41 %, смерть же в результате гипоплазии легких – в 29-58 % наблюдений [15, 19, 21].

Говоря о маловодии, следует подчеркнуть особую роль внутриальвеолярного давления для нормального развития легких. Так, при синдроме Фрейзера (Fraser), характеризующимся атрезией или стенозом гортани в сочетании с агенезией почек и соответственно развитием маловодия, легкие имеют обычные размеры или даже признаки гиперплазии. То есть имеющаяся в таких наблюдениях аномалия гортани препятствует потере жидкости из легких, предотвращая тем самым развитие гипоплазии легких. Кроме того, было показано, что оперативное формирование окклюзии трахеи у плодов с выраженной диафрагмальной грыжей приводит к увеличению васкуляризации и размеров легких [20].

Важным фактором патогенеза гипоплазии легких считается и компрессия органов в грудной полости, как внутри, так и снаружи. Сдавление из вне обычно связано с аномалиями костной системы и сочетается с маловодием. Внутренняя компрессия обусловлена наличием внутригрудных образований, в частности, диафрагмальной грыжи, гидроторакса, в том числе при водянке плода, хилоторакса. Так, врожденная диафрагмальная грыжа, особенно ложная, сопровождающаяся эвентрацией органов брюшной полости в грудную полость, практически всегда приводит к развитию гипоплазии легких [2, 11]. Которая же в свою очередь становится основной непосредственной причиной смерти новорожденного [3].

Развитие гипоплазии легких может быть связано и с нарушениями дыхательных движений при нарушениях нервных волокон и нервно-мышечной проводимости. В частности, отсутствие дыхательных движений было описано при синдроме Пена-Шокейра (Pena-Shokeir).

Следовательно, гипоплазия легких обусловлена неполноценным развитием и соответственно уменьшенным количеством клеток, воздухоносных путей и альвеол, что сопровождается более меньшими размерами и массой органа [13]. Нарушения развития легких во время псевдожелезистой стадии (до 16 недель гестации) приводят к редукции разветвлений бронхов, изменениям формирования и созревания ацинарной архитектоники, а также к снижению васкуляризации и истончению аэро-гематического барьера [17]. Нарушения развития легких происходят и после псевдожелезистой стадии (после 16 недель гестации) в виде нарушений формирования и созревания ацинусов [17].

Известно, что в легких плода развитие воздухоносных путей происходит содружественно с развитием кровеносных сосудов: преацинарные кровеносные сосуды формируются одновременно с воздухоносными путями, а внутриацинарные сосуды – с развитием альвеол. В этой связи, гипоплазия легкого закономерно сопровождается нарушениями развития внутрилегочных сосудов, в частности, уменьшением общего объема сосудистого русла, уменьшением удельного количества сосудов и гипертрофией мышечного слоя в артериях. Гипертрофия мышечного слоя во внутрилегочных артериях определяется на основании относительного его утолщения по отношению к толщине всей стенки и является морфологическим субстратом повышенного сопротивления в сосудах легких [7].

На основании морфологических исследований было предложено два пути морфогенеза гипоплазии легких [11]. Согласно первому, легкие остаются незрелыми и сочетаются с недостаточным их ростом. Это проявляется сужением дыхательных путей, задержкой дифференцировки эпителия и задержкой развития аэрогематического барьера. Предполагается, что такой путь связан с недостаточной дифференцировкой недифференцированных клеток в пневмоциты 1 типа. Согласно второму пути, отмечается недостаточный рост легких, но при этом они созревают (развиваются) в соответствии со сроком гестации. Недоразвитие легких в сочетании с недостаточным их ростом чаще всего обусловлено маловодием. Однако такое разделение видов гипоплазии на основании структурных изменений не всегда соответствует данным биохимических и функциональных исследований. Так, количество пневмоцитов 2 типа при гипоплазии легких, вызванной маловодием, практически не отличается от нормального уровня. Однако выявленная в таких наблюдениях

недостаточная продукция сурфактанта свидетельствует о функциональной недостаточности данного типа клеток. Функциональные же нарушения пневмоцитов 2 типа могут развиваться при гипоплазии легких, связанной с врожденной диафрагмальной грыжей, особенно в ипсилатеральном легком, при этом важным звеном патогенеза считается дефицит сурфактанта.

Вышесказанное лежит в основе патологоанатомической диагностики гипоплазии легких. В случаях выраженной гипоплазии она отмечается уже при макроскопическом исследовании в виде уменьшенных в размерах легких, расположенных в уменьшенной грудной полости. Косвенным признаком гипоплазии считается более высокое расположение нижней поверхности легких относительно верхушки сердца при выделении органокомплекса. Наиболее простым и эффективным способом диагностики недоразвития легких является определение их массы и сопоставление с нормативными показателями. При этом следует учитывать неравномерность развития правого и левого легкого, а также возраст и пол ребенка (табл. 1) [9]. Важно также подчеркнуть, что показатели массы легких необходимо интерпретировать с осторожностью при наличии патологии, такие как инфекции или при продолжительном периоде выживания

новорожденного. В случае искажения истинных значений массы легких за счет выявления отека легких, кровоизлияний или воспаления рекомендуется во время аутопсии проводить измерение объема легких при помощи метода вытеснения воды [23].

Более четким показателем гипоплазии легких считается расчет отношения массы легких к массе тела плода или новорожденного (LW:BW ratio) [22]. В целом считается, что масса легких в нормальных условиях должна быть больше 1,2% от массы тела [6]. Тем не менее, нормальные значения такого отношения у доношенных новорожденных составляют 0,018-0,022 [11, 19]. По мнению J.S. Wigglesworth с соавт. [25], нижняя граница соотношения массы легких и тела составляет 0,015 при сроке гестации менее 28 недель и 0,012 при сроке 28 и более недель гестации. Вместе с тем, следует отметить, что значения данного соотношения могут зависеть от степени кровенаполнения и выраженности отека легких, а также постнатальной абсорбции жидкости паренхимой органа.

В этой связи S.S. Askenazi и M. Perlman [6] предложили проводить диагностику гипоплазии легких на основании комбинации вышеуказанного соотношения массы легких и плода и количества радиальных альвеол (RAC) (табл. 2).

Таблица 1

Масса правого и левого легкого у мальчиков и девочек в зависимости от возраста (среднее и разброс при $p = 0.95$, г) [9 с изменениями]

Возраст (дни)	Мальчики		Девочки	
	Правое	Левое	Правое	Левое
1	17,4 (16,0-18,7)	14,8 (13,7-15,9)	15,8 (14,5-17,1)	13,5 (12,3-14,7)
2-30	35,9 (31,8-39,9)	31,0 (26,9-35,0)	39,6 (23,4-55,7)	34,3 (20,1-48,5)
31-60	44,1 (34,4-53,8)	34,6 (28,4-40,8)	37,9 (32,7-43,0)	34,5 (29,2-39,7)
61-90	46,4 (40,7-52,0)	37,8 (33,0-42,5)	40,8 (36,1-45,5)	35,2 (30,9-39,5)
91-120	43,6 (38,1-49,0)	38,5 (33,2-43,8)	43,5 (35,2-51,8)	39,8 (31,6-48,0)
121-150	58,9 (42,0-75,8)	55,0 (36,6-73,3)	44,2 (34,8-53,6)	38,2 (30,6-45,7)
151-180	61,0 (49,5-72,5)	52,8 (44,9-60,8)	48,4 (40,9-56,0)	43,8 (37,1-50,4)
1 год	73,1 (54,4-91,7)	60,2 (44,7-75,7)	54,9 (38,3-71,5)	49,9 (32,5-67,3)
2 года	107,6 (92,9-122,4)	90,5 (78,1-103,0)	116,4 (88,5-144,4)	103,0 (83,1-122,9)
3 года	125,8 (100,1-156,8)	118,4 (88,4-148,3)	121,9 (107,9-135,9)	104,3 (86,5-122,0)

Таблица 2

Критерии диагностики гипоплазии легких [6]

Отношение массы легких к массе тела	Количество радиальных альвеол	Гипоплазия легких
< 0,009	не используется	вероятна
0,010-0,012	указывается для подтверждения диагноза	вероятна
0,013-0,017	необходимо	возможна
> 0,018	можно не указывать	маловероятна

Подсчет количества радиальных альвеол проводят при микроскопическом исследовании гистологических препаратов ткани легкого. Еще в 1960 году J.L. Emery и A. Mithal [8] в качестве морфологического показателя зрелости легких предложили использовать количество радиальных альвеол на линии, соединяющей респираторную терминальную бронхиолу с границей ближайшего ацинуса, то есть с плеврой или соединительно-тканной перегородкой). Нормальное количество таких альвеол зависит от срока гестации плода и возраста новорожденного [8]. У плодов на сроке гестации 24-27 недель среднее их количество составляет $2,2 \pm 0,6$, при 28-31 неделя – $2,6 \pm 0,8$, 32-35 недели – $3,2 \pm 0,9$, 36-39 недель – $3,6 \pm 0,9$, у новорожденных в 40 недель – $4,4 \pm 0,9$, в возрасте 1 неделя – 4,5 месяцев – $5,5 \pm 1,38$, 5-9 месяцев – $6,6 \pm 1,68$, 10-15 месяцев – $7,0 \pm 1,68$, 15-22 месяца – $7,1 \pm 1,75$, 23-30 месяцев – $7,2 \pm 1,42$ [8].

S.S. Askenazi и M. Perlman [6] модифицировали данную методику: вместо числа альвеол определяли количество альвеолярных перегородок (количество альвеол равно количеству перегородок минус один). В результате морфометрического анализа препаратов авторы установили, что среднее количество межальвеолярных перегородок в нормальной ткани легких составляет $5,3 \pm 0,6$, а значения его менее 75% от нормального уровня свидетельствуют о гипоплазии легких. Примечательно, что гистологические изменения ткани легких коррелировали со степенью выраженности гипоплазии и не зависели от типа сочетанных аномалий развития.

Таким образом, гипоплазия легких является грозным состоянием, осложняющим течение большого ряда заболеваний. При проведении патологоанатомического вскрытия необходима не только верификация гипоплазии легких, но и выяснение ее роли в танатогенезе как непосредственной причины смерти.

Список литературы

1. Демидов В.Н., Машинцев Н.В. Односторонняя гипоплазия легкого у плода: обзор литературы и собственное наблюдение // Пrenатальная диагностика. – 2016. – № 4. – С. 302-305.
2. Кучеров Ю.И., Геворкян А.В., Стыгар В.И., Жиркова Ю.В. Вопросы пренатального консультирования при врожденной диафрагмальной грыже // Пrenатальная диагностика. – 2016. – № 3. – С. 194-199.
3. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Буров А.А. и др. Клинико-морфологические сопоставления при врожденной диафрагмальной грыже у новорожденных // Материалы XIV форума «Мать и дитя». М., 2013. – С. 466-467.
4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г. Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. Рязань, 2013. С. 163-169.
5. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2014. – № 3. – С. 96-98.
6. Askenazi S.S., Perlman M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis // Arch. Dis. Child. – 1979. – V. 54. – P. 614-618.
7. Barth P.J., Ruschoff J. Morphometric study on pulmonary arterial thickness in pulmonary hypoplasia // Pediatr. Pathol. – 1992. – V. 12. – P. 653-663.
8. Emery J.L., Mithal A. The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during late intrauterine life and childhood // Arch. Dis. Child. – 1960. – V. 35. – P. 544-547.
9. Gilbert-Barnes E., Spicer D.E., Steffensen T.S. Handbook of Pediatric Autopsy Pathology. NY: Springer Science+Business Media, 2014.
10. Hsu J.-S., Lee Y.-S., Lin C.-H. et al. Primary congenital pulmonary hypoplasia of a neonate // J. Chinese Med. Ass. – 2012. – V. 75. – P. 87-90.
11. Khong T.Y. The Respiratory System // Khong T.Y., Malcomson R.D.G. Eds. Keeling's Fetal and Neonatal Pathology. N.Y. et al.: Springer International Publishing, 2015. – P. 531-560.
12. Knox W.F., Barson A.J. Pulmonary hypoplasia in a regional perinatal unit // Early Hum. Dev. – 1986. – V. 114. – P. 33-42.
13. Lauria M.R., Gonik B., Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis and antenatal prediction // Obstet. Gynecol. – 1995. – V. 86. – P. 466-475.
14. Logan J.W., Rice H.E., Goldberg R.N., Cotton C.M. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best-evidence practice strategies // J. Perinatol. – 2007. – V. 27. – P. 535-549.
15. McIntosh N., Harrison A. Prolonged premature rupture of membranes in the pre-term infant: a 7 year study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1994. – V. 57. – P. 1-6.
16. Morales W.J., Thomas T. Premature rupture of membranes at < 25 weeks: a management dilemma // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – V. 168. – P. 503-507.
17. Nakamura Y., Harada K., Yamamoto I. et al. Human pulmonary hypoplasia. Statistical, morphological, morphometric and biochemical study // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1992. – V. 116. – P. 635-642.
18. Page D.V., Stocker J.T. Anomalies associated with pulmonary hypoplasia // Am. Rev. Respir. Dis. – 1982. – V. 125. – P. 216-221.
19. Rotschild A., Ling E.W., Puterman M.L., Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990. – V. 162. – P. 46-52.
20. Ruano R., da Silva M.M., Campos J.A. et al. Fetal pulmonary response after fetoscopic tracheal occlusion for severe isolated congenital diaphragmatic hernia // Obstet. Gynecol. – 2012. – V. 119. – P. 93-101.
21. Rudd E.G. Premature rupture of the membranes. A review // J. Reprod. Med. – 1985. – V. 30. – P. 843-848.
22. Sherer D.M., Davis J.M., Woods J.R. Pulmonary hypoplasia: a review // Obstet. Gynecol. Surv. – 1990. – V. 45. – P. 792-803.
23. Szpinda M., Siedlaczek W., Szpinda A. et al. Volumetric growth of the lungs in human fetuses: an anatomical, hydrostatic and statistical study // Surg. Radiol. Anat. – 2014. – V. 36. – P. 813-820.
24. Thomas I.T., Smith D.W. Oligohydramnios, cause of the nonrenal features of Potter's syndrome, including pulmonary hypoplasia // J. Pediatr. – 1974. – V. 84. – P. 811-814.
25. Wigglesworth J.S., Desai R., Guerrini P. Fetal lung hypoplasia: biochemical and structural variations and their possible significance // Arch. Dis. Child. – 1981. – V. 56. – P. 606-615.