

ГЛАВА 2. РАЗВИТИЕ ЛЕГКИХ

М.В. Самсонова, Е.Л. Туманова, М.Ю. Шахина, Ж.Р. Омарова

CHAPTER 2. DEVELOPMENT OF LUNGS

Maria V. Samsonova, Elena L. Tumanova, Marina Yu. Shakhina, Zhanna R. Omarova

Развитие дыхательной системы человека представляет собой сложный многоуровневый процесс, в результате которого формируется сложная с морфологической и функциональной точек зрения структура. Основной функцией этой структуры является газообмен. Экспериментально установлено, что морфогенез легких в основном зависит от взаимодействия между легочной энтодермой и окружающей ее мезодермой. Во время внутриутробного развития это взаимодействие строго регулируется, и любой дефект — генетический или эпигенетический — может привести к возникновению различной легочной патологии в постнатальном периоде.

Развиваясь, дыхательная система человека проходит несколько последовательных, связанных между собой стадий, которые определяются на основании прежде всего морфологических критериев. В современной специальной литературе принято выделять пять таких стадий (табл. 1).

Таблица 1. Развитие респираторного тракта (по Potter's Pathology [1])

Эмбриональная стадия	
24 дня	Формирование трахеального зачатка
26–28 суток	Появление первичных бронхиолярных почек
35 суток	Формирование зачатков долевого бронхов
Псевдожелезистая (железистая, glandулярная) стадия	
5–12 нед.	Дальнейшее возникновение бронхиальных ветвей
5–16 нед.	Железистое развитие легких
12–25/26 нед.	Краниокаудальное развитие трахеальных желез
16 нед.	Формирование терминальных бронхиол
Каналикулярная стадия	
16–24 нед.	Формирование респираторных бронхиол
Саккулярная (мешотчатая) стадия	
24–35 нед.	Формирование мешотчатых структур
Альвеолярная стадия	
35 нед. – 7–8 лет	Начало формирования альвеол

Эмбриональная стадия

Первые 2 мес. после оплодотворения формируются зачатки всей дыхательной системы. На ранних этапах развитие легких напоминает таковое экзокринных желез [2]. Закладка органов дыхания происходит у человека в конце 3-й нед. эмбрионального развития. Органы дыхания являются производными пищеварительной трубки (рис. 1).

На 26-й день в каудальной части первичной глотки, в центре ее вентральной стенки, позади 4-й пары глоточных карманов, формируется ларинготрахеальная борозда, выстланная энтодермой. Энтодерма дает начало эпителию и железам гортани, трахеи, бронхов и легочной эпителиальной выстилке. Через несколько дней каудальный конец ларинготрахеальной борозды увеличивается в размерах и раздваивается за счет клеточной пролиферации, формируя т. н. первичные бронхиолярные (бронхолегочные) почки. В возрасте эмбриона 28–32 дней бронхиолярные почки увеличиваются в размерах и происходит 2-й этап разветвления с формированием трех вторичных почек справа, и двух — слева. Таким образом, происходит закладка первичных долевого почек. На 3-м этапе разветвления создаются структуры, которые в зрелых легких будут соответствовать сегментам. Одновременно с этими этапами краниальная порция зачатка дает сформироваться трахее и гортани, которые к концу данного этапа отделяются от пищевода трахеоэзофагеальной септой.

Большинство авторов сходятся во мнении, что весь процесс ветвления управляется мезенхимальным звеном. На 5–6-й нед. внутриутробного развития структуры энтодермального зачатка «погружаются» в мезодерму, которая играет основную роль в ветвлении и дальнейшем развитии эпителиальных структур респираторного дерева. К концу эмбриональной стадии происходит ветвление бронхиального дерева путем неправильного дихотомического ветвления. Эксперименты на мышах показали, что процесс ветвления первоначально идет как моноподиальный, когда от более крупных структур ветви отходят латерально, и только затем, на уровне более мелких бронхов, ветвление становится дихотомическим; развитие конечных отделов воздухоносных путей является смесью моноподиального

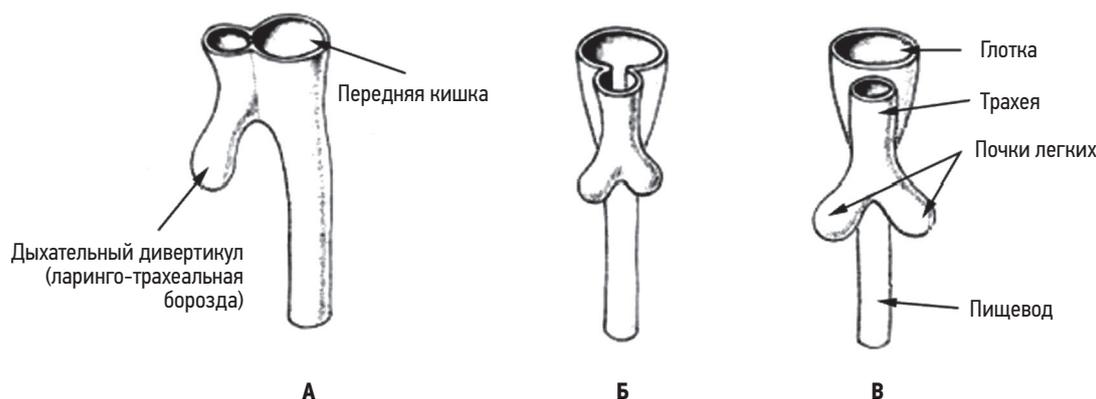


Рис. 1. Формирование дыхательного дивертикула (по Гилберту С. Ф., 1993 [3])
Примечание: А – вид сбоку (3-я нед. развития); Б, В – вид с вентральной стороны (4-я нед.).

и дихотомического ветвления — этот паттерн описан уже на легких человека [4]. Ветвление дистальных отделов респираторного тракта по большей части дихотомическое. Такой же тип ветвления описан и у человека.

На эмбриональной стадии легочный эпителий — высокий цилиндрический, без видимых признаков дифференцировки, однако на молекулярном уровне некоторые различия дифференцировки все же имеются: например, клетки на дистальных участках начинают экспрессировать матричную РНК для специфического для легких сурфактантного белка С (SP-C) [5].

На начальных этапах данной стадии легочная мезенхима, являющаяся производной висцеральной мезодермы, — слабо организованная, наблюдается нехватка сосудистого компонента. Однако экспериментально методом гибридации *in situ* показано, что в этот период уже имеются рецепторы FLK-1, связанные с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Этот сосудистый предшественник тесно связан с дистальным эпителием во время «индукции» зачатка. Клетки, несущие данные рецепторы, формируют сосудистые сплетения, и весь процесс васкулогенеза заключается в создании последующих генераций артерий и вен *de novo* путем образования сосудистых предшественников. К концу эмбрионального периода легочные артерии и вены «подключают» эти сплетения к предсердиям, и, таким образом, к концу 7-й нед. внутриутробного развития у эмбриона человека складывается сосудистое русло, которое связывает формирующуюся легочную ткань и сердце.

Фибриллярная ретикулярная пластинка содержит коллаген I, II и V типов, а также фибронектин. Коллаген расположен на местах бифуркации воздухоносных путей и представляет собой поверхностный протеогликан (лиофильная мембрана) на эпителиальных клетках, содержащий 1–2 хондроитинсульфатные цепочки, 4 гепарансульфатные цепочки и ядерный протеин. Лиофильная мембрана может быть разделена на эктодомены, работающие как матричные

рецепторы. Базальная пластинка состоит в основном из коллагена IV типа и стимулирует прикрепление эпителиальных клеток [6]. Коллаген необходим для нормального морфогенеза ветвления, а коллагеназа заполняет расщелины, что ведет к формированию ветвей респираторного тракта. Интерстициальный коллаген, особенно коллаген I типа, как полагают, стабилизирует дифференциацию развития воздухоносных путей.

Псевдожелезистая (железистая, glandулярная) стадия

Псевдожелезистая (железистая) стадия протекает с 5-й по 16-ю неделю внутриутробного развития. Продолжаются рост и ветвление первичных бронхов, которые на данной стадии принято называть эпителиальными трубками. Конечный этап ветвления (дихотомического и латерального) — образование 22–23 генераций эпителиальных трубочек; считается, что все воздухоносные пути окончательно развиваются именно в этот период [7]. Стадия получила название псевдожелезистой, т. к. при морфологическом исследовании в ткани легких выявляются структуры, напоминающие ацинусы желез, которые отделены друг от друга клетками мезенхимы (рис. 2). Дистальные отделы ветвящихся первичных бронхов и их генераций образуют в дистальных отделах т. н. терминальные почки, представляющие собой группы активно пролиферирующих клеток. Терминальные бронхиолы продолжают в ацинарные каналы, которые и формируют в дальнейшем легочные ацинусы на более поздних этапах фетогенеза.

Изначально эпителий «трубочек» (первичных бронхов) — недифференцированный цилиндрический, он богат гликогеном и содержит малое количество органелл. Дифференциация эпителиальных клеток возникает на протяжении последних двух третей периода внутриутробного развития и продолжается постнатально. К концу данного этапа уже можно идентифицировать различные типы клеток эпителиальной выстилки (реснитчатый, нереснитчатый,

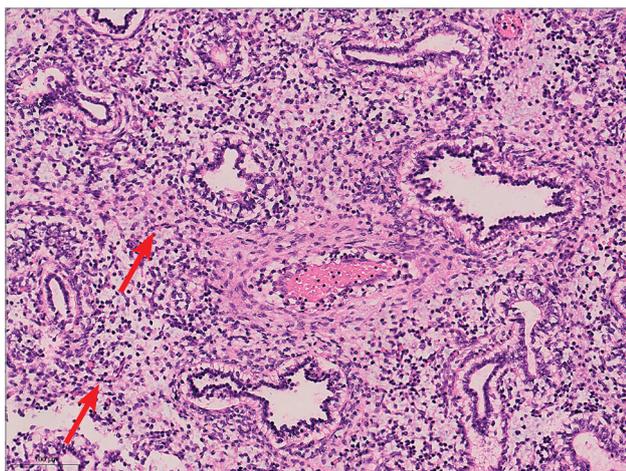


Рис. 2. Легкое плода, 12–13 нед.; псевдожелезистая стадия. Бронху соответствует сосуд аналогичного калибра, капилляры (стрелки) многочисленны и находятся в отдалении от дыхательных путей

кубовидный эпителий, базальные и нейроэндокринные клетки). Начиная с 13-й нед. внутриутробного развития в дистальных отделах легких можно обнаружить дифференцированные клетки. Дистальный эпителий состоит из эпителиальных клеток-предшественниц альвеолоцитов II типа [8]. Общая схема дифференцировки эпителия воздухоносных путей представлена в табл. 2.

Мезенхима, как было уже отмечено, контролирует дифференцировку и рост эпителиальных структур. Клетки самой мезенхимы неоднородны, делятся

Таблица 2. Сроки дифференцировки эпителия воздухоносных путей человека (по Cutz E., 1987 [9])

Неделя внутриутробного развития	Клеточный состав
4-я	Примитивные эпителиальные клетки
8-я	Возникновение нейросекреторных клеток, содержащих серотонин и нейронспецифическую энolahу
10-я	Нейроэпителиальные клетки, содержащие бомбезин
10–12-я	Пресекреторные и пререснитчатые клетки
12-я	Слизистые железы
14-я	Нейроэпителиальные тельца, реснитчатые клетки, пребазальные клетки
16-я	Бокаловидные, серозные и базальные клетки. Появление преальвеолоцитов II типа и предшественников бронхиолярных экзокриноцитов (клеток Клара)
24-я	Альвеолоциты I и II типов
24–26-я	Бронхиолярные экзокриноциты (клетки Клара)
36-я	Нейроэпителиальные клетки, содержащие гастрин-высвобождающий фактор, серотонин, кальцитонин и лей-энкефалин

путем митоза и концентрируются возле первичных бронхов. Гладкомышечные клетки дифференцируются из мезенхимы и окружают эпителий перпендикулярно к продольной оси бронхиальных трубочек. Этот процесс идет от проксимальных участков к дистальным. Ветви легочных сосудов формируются параллельно с эпителиальным звеном дыхательных путей (рис. 2), лимфатические сосуды берут начало от венозных почек. На данном этапе не происходит контакт между немногочисленными кровеносными капиллярами, лежащими в мезенхиме, и первичными бронхами [8].

С 10-й по 12-ю нед. формируются первые структуры железистого аппарата трахеи. Они появляются в виде групп клеток, примыкающих к базальной мембране; на краниальном конце их изначально больше, чем на каудальном, железы развиваются в краниокаудальном направлении. Через 9 дней развитие желез доходит до уровня бифуркации главных бронхов. Число желез быстро увеличивается вплоть до 16-й нед. внутриутробного развития (рис. 3), затем прирост их количества происходит гораздо медленнее и к 24-й нед. останавливается. На 16-й нед. внутриутробного развития в протоках желез появляется PAS-позитивная реакция, т. е. они уже секретируют слизь. К 37–40-й нед. внутриутробного развития весь железистый аппарат полностью сформирован. Индекс Рида непрерывно растет до 25-й нед. внутриутробного развития, далее остается неизменно равным 0,26 [10].

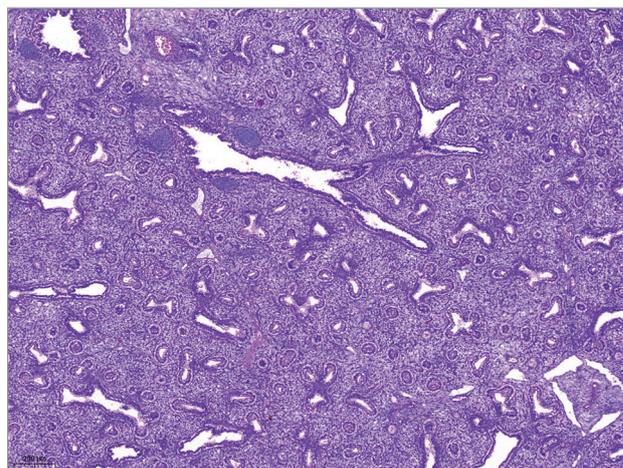


Рис. 3. Легкое плода, 15–16 нед.; псевдожелезистая стадия. Формирование архитектоники бронхиального дерева

Каналикулярная (канальцевая) стадия

Рисунок легочного дерева завершает формирование на канальцевой стадии (16–26-я нед.), которая характеризуется интенсивным развитием сосудистого русла, дальнейшим ветвлением дыхательных путей и увеличением объема мезенхимы [1]. Продолжаются рост и ветвление «эпителиальных трубочек», выстланных однорядным цилиндрическим эпителием (рис. 4).

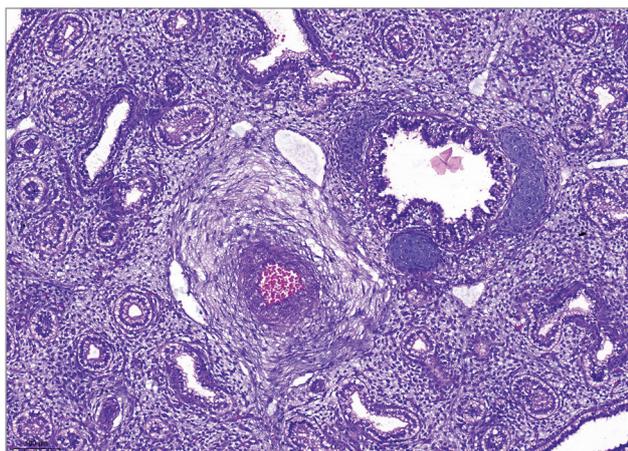


Рис. 4. Легкое плода, 15–16 нед.; псевдожелезистая стадия. Воздухоносные пути мелкие, окружены обильной мезенхимой. В эпителии воздухоносных путей большое количество гликогена, поэтому картина напоминает «железистое» строение

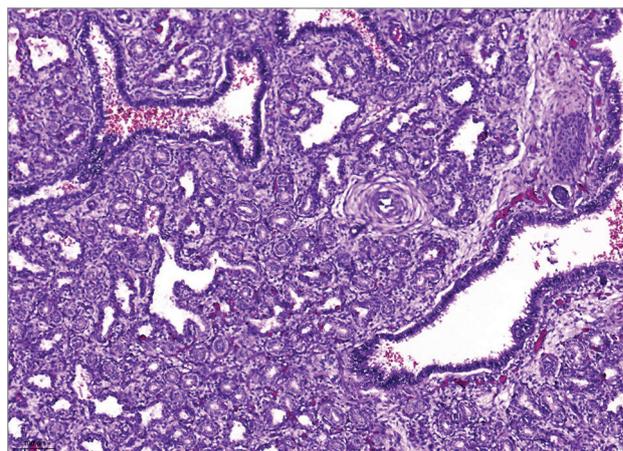


Рис. 5. Легкое плода, 16–17 нед.; ранняя каналикулярная стадия. Бронхи выстланы псевдотраффицированным эпителием, появляются бокаловидные клетки

Клетки, составляющие проксимальный эпителий, продолжают дифференцировку на реснитчатый, безреснитчатый эпителий и секреторные клетки (рис. 5). Среди последних на данном этапе можно выделить бронхиоларные экзокриноциты (клетки Клара) по наличию в них секреторного белка CCSP. Железистые каналцы и почки, выстланные кубическим эпителием, расширяются и дифференцируются, в результате чего формируются примитивные ацинусы, состоящих из респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и альвеол. Альвеолоциты II типа, содержащие сурфактант, связанный с белками и фосфолипидами, на данном этапе находятся в фазе становления, и их можно обнаружить в дистальных отделах воздухоносных путей. Одним из ключевых моментов является дифференциация уплощенных альвеолоцитов I типа из альвеолоцитов II типа. Резко разрастается капиллярное звено, проникая в легочную паренхиму. Кровеносное русло формируется 2 путями: 1-й путь берет начало от серд-

ца и крупных сосудов; 2-й, как уже было отмечено, — от сосудов, расположенных в легочной мезенхиме. Ангиобласты мезенхимы формируют эндотелиальные каналы, которые, в свою очередь, дают начало капиллярам, венам и артериям, формируя микроциркуляторное русло. Этот процесс начинается уже на эмбриональной стадии и продолжается на псевдожелезистой. Нарушения развития ангиобластного пула из мезенхимы может приводить к появлению т. н. альвеолярно-капиллярной дисплазии.

На канальцевой стадии за счет истончения интерстиция происходит сближение примитивных ацинусов между собой (рис. 5–7), капиллярная сеть окружает развивающиеся ацинусы и приближается к воздушному пространству, образуя контакт с эпителием (рис. 8). Таким образом, формируется первичный аэрогематический барьер.

Структура первичных ацинусов на данном этапе развития уже заложена. В течение 20–24-й нед. внутриутробного развития число терминальных

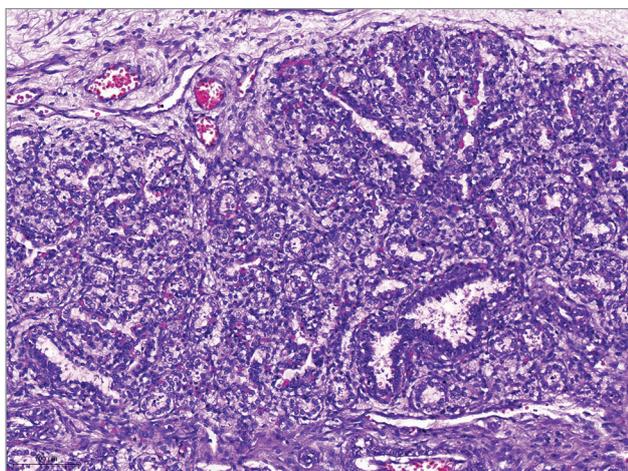


Рис. 6. Легкое плода, 16–17 нед.; ранняя каналикулярная стадия. Воздухоносные пути приобретают более неправильную разветвленную форму. Увеличивается число капилляров, они располагаются вблизи эпителиа

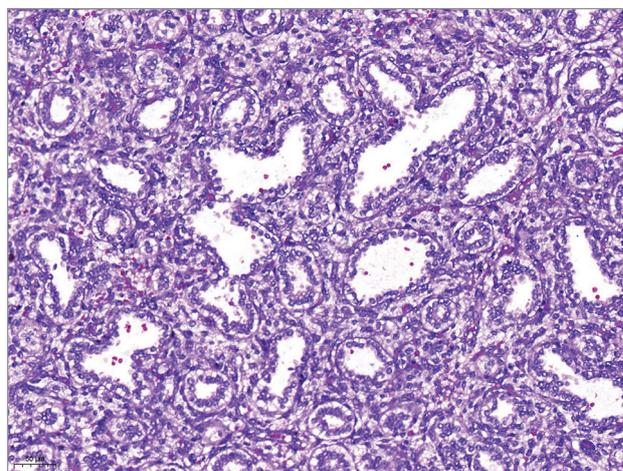


Рис. 7. Легкое плода, 20–21 нед.; средняя каналикулярная стадия. По мере увеличения числа и размеров воздухоносных путей уменьшается объем окружающей мезенхимы. Эпителий воздухоносных путей богат гликогеном

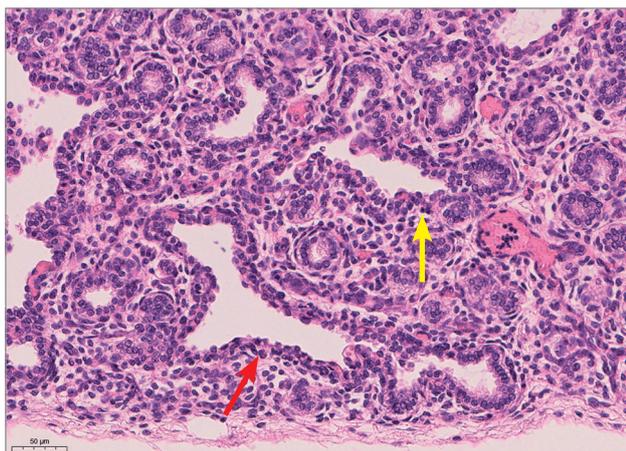


Рис. 8. Легкое плода, 21–22 нед.; поздняя каналикулярная стадия. Воздухоносные пути в основном покрыты кубоидальным эпителием, появляются участки уплотненного эпителия – альвеолоциты I типа (красная стрелка), капилляры «проникают» в эпителий (желтая стрелка)

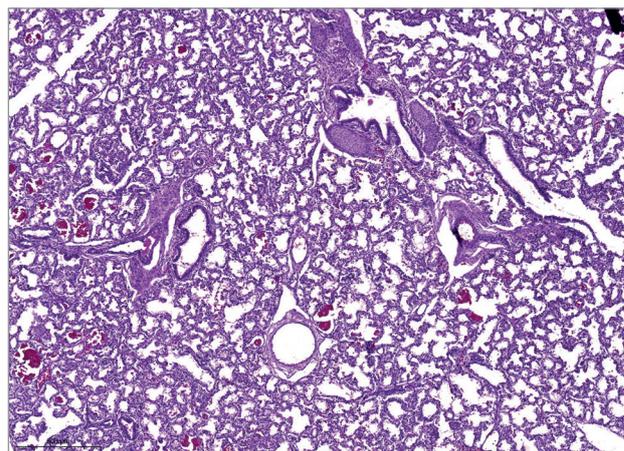


Рис. 9. Легкое плода, 24–25 нед.; саккулярная стадия. Появляются вторичные гребешки, разделяющие воздухоносные пути и формирующие саккулы (мешочки)

бронхиол небольшое, и можно четко проследить наличие 2–3 генераций т. н. альвеолярных мешочков на отрезке от терминальной бронхиолы к периферии. Точный механизм дальнейшего деления альвеолярных мешочков неизвестен. К концу каналикулярной стадии практически сформирована структура ацинусов, происходит обширная васкуляризация, дифференцируются альвеолоциты I и II типов (рис. 8). В альвеолоцитах обнаруживаются осмиофильные пластинчатые тельца, уменьшается количество гликогена, образуются мультивезикулярные тельца и расширяется число везикул комплекса Гольджи, что можно расценивать как достоверные признаки дифференцировки. Формирование пневмоцитов I типа важно для появления аэрогематического барьера, в то время как дифференцировка альвеолоцитов II типа важна для выработки сурфактанта. В конце каналикулярного периода начинается образование фетальной легочной жидкости, в которой определяются поверхностно-активные вещества, секретлируемые альвеолоцитами II типа. В конце каналикулярного периода начинается активная секреция фетальной легочной жидкости.

Саккулярная (мешотчатая) стадия

На стадии «терминального мешка», которая длится с 24-й до 35-ю нед. внутриутробного развития, терминальные ацинарные трубочки на периферии легких продолжают ветвиться, резко увеличивая площадь воздушного пространства (рис. 9). Одновременно созревают альвеолоциты II типа, что подтверждается повышенным синтезом в них белков SP-A, SP-B, SP-C, SP-D и фосфолипидов сурфактанта [11]. На этой стадии фосфолипиды сурфактанта могут быть обнаружены в фетальной легочной жидкости. Запасы гликогена, которые служат субстратом для синтеза фосфолипидов, продолжают уменьшаться; в то же время количество осмиофильных телец, содержащих сурфактант, возрастает. Альвеолоциты

I типа продолжают дифференцироваться и обеспечивают рост дистальной поверхности легких, увеличивая эффективную площадь газообмена.

В начале данной стадии в стенках альвеолярных мешочков начинают появляться небольшие гребни, которые затем будут соответствовать вторичным межальвеолярным перегородкам в зрелых легких (рис. 10). Гребни удлиняются и формируют неглубокие полости, или примитивные альвеолы. В дальнейшем просветы альвеол углубятся, а их количество будет увеличиться; сформируются новые альвеолярные ходы, появятся новые альвеолярные мешочки. С ростом числа воздушных пространств уменьшается количество паренхимы (рис. 11). Первичные межальвеолярные перегородки состоят из «центрального» соединительнотканного «ядра» с капиллярной сетью по бокам, с каждой стороны. На этой стадии объем соединительной ткани в межальвеолярных перегородках в целом сокращается. Последующее слияние базальной пластинки с дистальным эпителием и эндотелием приводит к тесной взаимосвязи

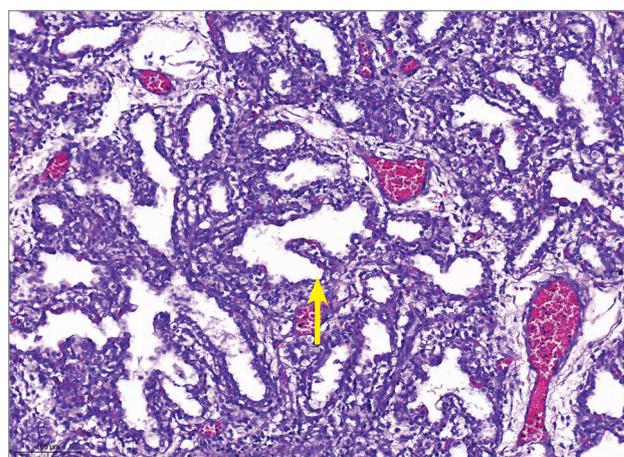


Рис. 10. Легкое плода, 20–21 нед.; саккулярная стадия. На ранней саккулярной стадии по обе стороны от вторичных гребешков расположены капилляры (стрелка)

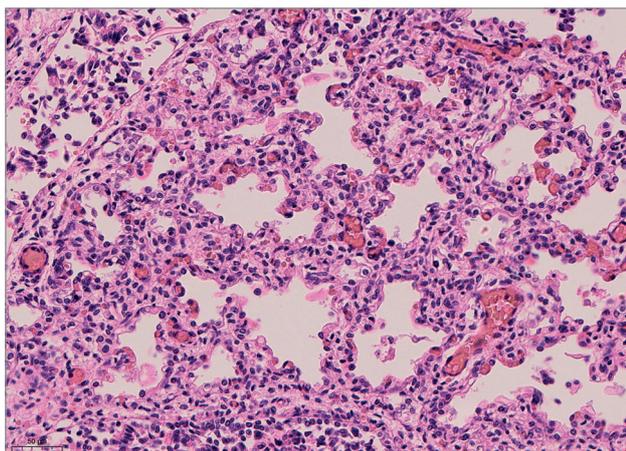


Рис. 11. Легкое плода, 26–27 нед.; саккулярная стадия. С ростом числа воздушных пространств уменьшается количество паренхимы

между альвеолоцитами I типа и капиллярами, что сокращает расстояние диффузии между воздушным пространством и капиллярным руслом для повышения эффективности газообмена. Переход от каналикулярной к саккулярной стадии в развитии легких отмечает порог жизнеспособности недоношенного плода. Считается, что до 22-й нед. внутриутробного развития площадь поверхности газообмена в дистальных отделах легких недостаточна для надежной оксигенации и вентиляции даже при наличии сурфактанта. В настоящее время интенсивная терапия и искусственная вентиляция возможны у недоношенных новорожденных начиная именно с 22-й нед. внутриутробного развития. Однако следует отметить, что на этапе формирования первичного аэрогематического барьера незрелые легкие наиболее чувствительны к гипоксии.

Альвеолярная стадия, постнатальное развитие легких

Ряд авторов полагают, что начало альвеолярной стадии приходится на 36-ю нед. внутриутробного развития и к рождению имеют место сформированные альвеолы (рис. 12). Другие же специалисты не выделяют пренатальный альвеолярный период, считая, что появление альвеол как морфофункциональных единиц, осуществляющих газообмен, происходит лишь с началом дыхания, когда из легких удаляется фетальная легочная жидкость [12]. Тем не менее альвеолярная стадия является заключительной в развитии легких, нецелесообразно рассматривать ее отдельно от саккулярной стадии в пренатальном периоде развития [13]. В соответствии с классическими представлениями альвеолярная стадия начинается с 35-й нед. внутриутробного развития и продолжается вплоть до 8 лет [14].

Как следует из названия, на этой стадии происходит формирование истинных альвеол — не только из мешотчатых структур, но также из дистальных бронхиол, перестраивающихся в респираторные бронхиолы (рис. 13). Процесс этой перестройки

в течение пренатального развития легких описывается не всеми авторами, в специальной литературе он рассмотрен детальнее на постнатальном этапе. Интерстициальный компонент в первичных межальвеолярных перегородках заметно вытягивается и истончается. Одновременно происходит слияние двойной капиллярной сети во вторичных межальвеолярных перегородках в одну. Этот процесс запускается пролиферацией интерстициальных фибробластов с последующим синтезом большого количества коллагена и эластина. В результате стремительно увеличивается количество альвеол — примерно с 30 млн у новорожденных до 300 млн у взрослых [15]. Правомерна гипотеза о том, что степень альвеоляризации легких отражает степень зрелости плода. Расширение альвеолярного звена в легких сопровождается ростом числа альвеолоцитов I и II типов. На данном этапе альвеолоциты I типа выстилают 95% поверхности альвеол [16].

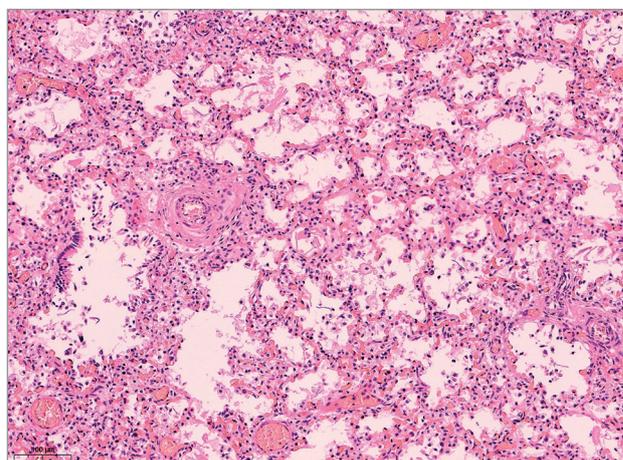


Рис. 12. Легкое плода, 39 нед.; антенатальная гибель плода. Сформированные альвеолы прилегают друг к другу, однако часть межальвеолярных септ остаются утолщенными, капиллярная сеть развита

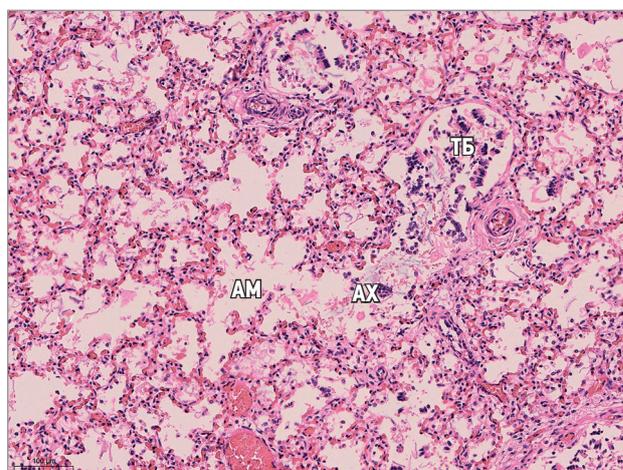


Рис. 13. Легкое плода, 40 нед.; антенатальная гибель плода. Терминальная бронхиола, открывающаяся в альвеолярный ход и мешочек со сформированными альвеолами
Примечание: ТБ — терминальная бронхиола; АХ — альвеолярный ход; АМ — альвеолярный мешочек.

Важно отметить, что постадийное развитие легких происходит неравномерно, и зачастую можно наблюдать сочетание 2 стадий на той или иной неделе внутриутробного развития.

Параллельно с альвеологенезом происходит формирование других функциональных структур легких, включая кровеносную, лимфатическую системы, нервную ткань и соединительнотканый каркас.

Формирование функциональных структур легких

Легочные артерии

Легочные артерии происходят из 6-й (легочной) бранхиальной дуги, которая появляется приблизительно на 32-й день внутриутробного развития [17]. Две ветви, происходящие из 6-й бранхиальной дуги обеспечивают приток крови к мезенхиме зачатка легкого. У эмбриона длиной 11 мм (примерно на 40-й день внутриутробного развития) 1-я и 2-я бранхиальные дуги исчезают. Из 3-й дуги сформируются сонные артерии, а из левой 4-й — аорта. Левая 6-я дуга увеличивается в размерах, и ее дистальная часть становится *ductus arteriosus*, а также проксимальной частью левой легочной артерии. Дистальная часть правой 6-й дуги и дистальная часть правой дорсальной аорты дегенерируют. *Ductus arteriosus* расщепляется и поворачивается; таким образом, легочная артерия оказывается лежащей впереди аорты [18].

Описаны 2 типа легочных артерий: классические, которые сопровождают дыхательные пути и делятся параллельно с ними, и добавочные, которые отходят от классических под прямым углом и обеспечивают кровью воздушные пространства, непосредственно прилежащие к бронхососудистому дереву. Посмертные ангиографические исследования показали, что уже к 14-й нед. внутриутробного развития у плода имеется ветвящаяся система легочных артерий, а к 16-й нед. формируются все преацинарные ветви. Удивительно, но добавочные артерии существуют уже на 12-й нед., в ранней псевдожелезистой фазе формирования легких, когда еще нет тех воздушных пространств, которые будут обеспечиваться этими артериями. Эластические волокна появляются в основной легочной артерии уже на 12-й нед. внутриутробного развития и становятся все более развитыми; тем не менее даже у новорожденного ребенка они значительно тоньше, чем у взрослого. Незрелые гладкие мышцы появляются на ранних сроках, и артериальное дерево постепенно приобретает очертания такового у взрослого, с наличием артерии эластического типа вплоть до 17-й генерации. Артерии мышечного типа распространяются до терминальных бронхиол к 28-й нед. внутриутробного развития, а их дальнейшее распространение происходит уже после рождения.

Легочные вены

Примитивная легочная вена происходит из инвагинации задней стенки предсердия в синопред-

сердной области и растет, достигая зачатков легких. Она многократно делится, однако затем вследствие сложного процесса слияния две проксимальные ветви объединяются, образуя левое предсердие, в которое впадают остальные ветви. Таким образом, входом в левое предсердие являются 4 отверстия, соответствующие основным легочным венам. Легочные вены делятся внутри мезенхимы легких, сливаясь с предсуществующими сосудистыми каналами, затем проходят в междольковой септе на некотором расстоянии от бронхоартериального дерева [19]. Классические легочные вены, соответствующие классическим легочным артериям, образуют аксиальный путь от периферии к воротам, они располагаются в своем собственном соединительнотканном ложе. Кроме того, существуют 2 типа добавочных вен. Добавочные вены I типа, у которых отсутствует собственное соединительнотканное ложе, дренируют легочные капилляры вблизи классических вен. Добавочные вены II типа собирают кровь из нескольких посткапиллярных притоков и имеют собственное соединительнотканное ложе вблизи классических вен. Добавочные вены I и II типа более многочисленны, чем классические, и вливаются в последние под прямым углом.

Преацинарный дренаж легких формируется к 20-й нед. внутриутробного развития, интраацинарные вены продолжают формироваться позже, в т. ч. постнатально. К 28-й нед. только разрозненные пучки мышц появляются в легочных венах. К рождению мышечный каркас формируется у части вен, однако наружная эластическая мембрана отсутствует.

Бронхиальные артерии

Бронхиальные артерии плохо изучены. Изначально легкие снабжаются парными сосудами, которые отходят от дорсальной аорты и позднее исчезают. Бронхиальные артерии описаны у 8-недельного плода, они проходят вдоль воздухоносных путей параллельно хрящам, образуют анастомозы с легочными артериями, однако этот процесс мало исследован [20].

Лимфатические пути

Лимфатические пути обнаруживаются в висцеральной плевре при рождении; внутрилегочные лимфатические пути предшествуют развитию внутрилегочных лимфатических узлов [21]. Лимфатические пути плода берут начало из грудного лимфатического протока, плексус в области ворот легкого (вокруг *hilus pulmonis*) с поверхности соединяется с грудным лимфатическим протоком, а изнутри — с внутренней легочной связкой и достигает пищеводного лимфатического плексуса. К 2,2 мес. внутриутробного развития исходящие из *hilus pulmonis* лимфатические сосуды достигают вен, сопровождающих бронхососудистое дерево, а к 2,5 мес. — распространяются по всем легким. К 3,5 мес. лимфатические сосуды доходят до подплевральных зон, и в них уже образуются клапаны.

Развитие нервной системы

Описано, что ветви блуждающего нерва участвуют в закладке легкого у эмбриона человека на 5-й нед. При этом развитие нервных сплетений бронхов происходит по направлению от крупных к мелким. Одновременно с ними возникают анастомозы нервных сплетений сосудов [22].

Развитие соединительной ткани

Примитивная мезенхима ответственна за формирование мезодермальных структур. Хрящ появляется в трахее приблизительно на 6-й нед. внутриутробного развития. К 11–12-й нед. хрящевые пластинки уже можно обнаружить в долевых и сегментарных бронхах. Хрящевой каркас бронхов развивается вплоть до 24-й нед., к этому времени он полностью сформирован [23].

Основная функция мезенхимы — синтез внеклеточного матрикса (ВКМ). Основные компоненты ВКМ синтезируются гетерогенной группой фибробластов и в некоторой степени — эпителиальными клетками; это касается, в частности, формирования базальной мембраны [24].

Главными компонентами ВКМ являются коллагены и эластин. Коллагены (далее — коллаген) представлены целым семейством. Для легких наибольшее значение имеют коллагены I–V типов.

Коллаген появляется на ранних сроках внутриутробного развития, вовлечен в процессы деления воздухоносных путей и играет важную морфогенетическую роль. Это главный соединительнотканый элемент в структуре воздухоносных путей, сосудов, плевры, междольковых септ. Эластин появляется в легочных артериях приблизительно на 1–12-й нед. внутриутробного развития, а в воздухоносных путях — на 20–25-й нед. В легочной паренхиме он лежит вдоль свободных границ вторичных гребешков (на ранней сакулярной стадии) и вдоль свободных границ входа в альвеолы. У новорожденного эти эластические волокна напоминают рыбную сеть, которая, согласно предположению некоторых авторов, и обеспечивает дальнейшее развитие альвеол [25].

В легких имеется значительное количество базальных мембран, включая таковые стенок альвеол, легочных артерий, вен и микрососудистого русла, а также базальные мембраны, окружающие гладкие мышцы и вены [26]. Эпителиальные и эндотелиальные базальные мембраны состоят из клеток интерстиция и неклеточных компонентов, таких как коллаген, эластин, фибронектины и протеогликаны. Компоненты базальных мембран включают коллаген IV типа, ламинин, энтактин/нидоген и гепарансульфат-протеогликан. Ламинин ответствен за клеточную дифференцировку и обладает митогенным эффектом. Ряд авторов полагают, что базальные мембраны альвеол участвуют в постнатальном развитии альвеол. Эпителиально-мезенхимальные взаимодействия, вероятнее всего, вовлечены в процесс эпителиальной дифференцировки альвеол; глюко-

кортикостероиды (ГКС) играют центральную роль в созревании и секреции сурфактанта альвеолоцитами II типа. Рецепторы к ГКС обнаруживаются в мезенхиме непосредственно вблизи эпителия. В легком плода ГКС стимулируют продукцию фибробластами фиброцит-пневмоцитарного фактора (FPF), который, в свою очередь, способствует синтезу сурфактанта альвеолоцитами II типа [27].

Междольковые септы

Междольковые септы появляются у плода на 18–20-й нед. внутриутробного развития и уже на этой стадии по количеству и расположению напоминают междольковые септы у взрослых [28]. Они более выражены на передней границе верхней и средней долей, в реберно-диафрагмальной зоне и вдоль позвоночника. Коллаген в междольковых септах выявляют с помощью иммуногистохимического исследования начиная с 20-й нед. внутриутробного развития.

Плевра

Предполагают, что выстилка плевральных листков состоит не только из мезотелиальных, но и субмезотелиальных клеток, характеризующихся паракринной функцией. У плода человека клетки мезотелия, изначально кубоидальные, становятся плоскими к 6-й нед. внутриутробного развития. Parietalная плевра уплощается к 8-й нед., тогда как висцеральная плевра на этом сроке по-прежнему выстлана кубоидальными клетками. Эта разница сохраняется вплоть до рождения, когда первый вдох приводит к уплощению выстилки висцеральной плевры [29].

Постнатальное развитие легких

Темп и характер постнатального развития легких зависят, прежде всего, от морфофункциональной зрелости организма. К моменту рождения в легких сформированы все морфологические структуры, включая ацинусы. После рождения происходят рост и дальнейшее развитие структурных единиц легких. Процесс роста альвеолярного звена до сегодняшнего дня вызывает споры. Ключевым в дискуссии является вопрос о возможности формирования ацинусов на постнатальном этапе. Наиболее активный рост и дифференцировка всех структур ацинуса с образованием новых альвеол происходят на 1-м году жизни. К 8 годам структура ацинусов полностью соответствует таковой во взрослом возрасте [30]. После 8 лет рост объема легких обеспечивается увеличением размера ранее существующих структур ацинусов до тех пор, пока объем грудной клетки не достигнет стабильных размеров [31].

В строении бронхиальной стенки у новорожденных можно выделить те же слои, что и у взрослых. С ростом организма увеличиваются размеры хрящевых пластинок при уменьшении относительно объема хрящевой ткани в составе бронхиальной стенки, происходит некоторое относительное увеличение мышечного слоя, хотя абсолютное количество

Таблица 3. Изменение размеров структур легких в процессе роста (по Polgar G., Weng T.R., 1979 [32])

Возраст	Число альвеол, $\times 10^6$	Площадь альвеолярной поверхности, м^2	Число поколений воздухоносных путей	Площадь поверхности тела, м^2
Новорожденный	24	2,8	–	0
3 мес.	77	7,2	21	0,29
7 мес.	112	8,4	–	0,38
13 мес.	129	12,2	22	0,45
22 мес.	160	14,2	–	0,50
4 года	257	22,2	–	0,67
8 лет	280	32,0	23	0,92
Молодой взрослый человек с массой тела 70 кг	296	75,0	23	1,90
Увеличение с момента рождения, раз				
	10	21	–	9

мышечной ткани убывает [33, 34]. Аналогично происходит увеличение бронхиальных желез. Адвентиция крупных бронхов частично замещается жировой клетчаткой. С возрастом нарастает количество эластических волокон в межальвеолярных перегородках и происходит их огрубение. Межсегментарные прослойки рыхлой соединительной ткани у новорожденного выражены довольно четко; в дальнейшем границы между сегментами сглаживаются и определяются с трудом, особенно в нижних долях [35].

Таким образом, развитие легких включает: эмбриогенез, происходящий в ранний эмбриональный период; морфогенез, определяющий формирование органа и составляющих его структур; рост и дифференцировку, продолжающиеся не только в период внутриутробного развития, но и после рождения.

Литература

- Potter's pathology of the fetus, infants and child / E. Gilbert-Barness, R.P. Kapur, L.L. Oligny, J.R. Siebert (ed.), 2nd ed., 2007. V. 2. 1074.
- Хэм А., Кормак Д. Гистология: в 5 т. М.: Мир, 1979. Т. 4. 233.
- Гилберт С.Ф. Биология развития: в 3 т. М.: Мир, 1993. Т. 1. 221.
- Horsfield K., Woldenberg M. J., Bowes C. L. Sequential and synchronous growth models related to vertex analysis and branching ratios. *Bull. Math. Biol.* 1987. 49(4): 413–429. DOI: 10.1007/BF02458860.
- Kalina M., Mason R.J., Shannon J.M. Surfactant protein C is expressed in alveolar type II cells but not in Clara cells of rat lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992. 6: 595–600, 1992. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.6.594.
- Warburton D., El-Hashash A., Carraro G. et al. Lung organogenesis. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2010. 90: 73–158. DOI: 10.1016/S0070-2153(10)90003-3.
- Bucher U., Reid L. Development of the intrasegmental bronchial tree: the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life. *Thorax* 1961. 16: 207–208. DOI: 10.1136/thx.16.3.207.

- Respiratory system. In: Diagnostic pathology. Fetal histology / Jessica M. Comstock (ed.). 1st ed. Salt-Lake City: Amrysis, 2014.

- Cutz E. Cytopathology and differentiations of airway epithelium in developing human lung. In: Lung carcinomas / McDowell E.M. (ed.). Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1987.

- Smolich J.J., Stratford B.F., Maloney J.E., Ritchie B.C. New features in the development of the submucosal gland of the respiratory tract. *J. Anat.* 1978. 127. 223.

- Schellhase D.E., Emrie P.A., Fisher J.H. et al. Ontogeny of surfactant apoproteins in the rat. *Ped. Res.* 1989. 26: 167–174. DOI: 10.1203/00006450-198909000-00001.

- Loosli C.G., Potter E.L. Pre- and postnatal development of the respiratory portion of human lung. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1959. 80: 5–23. DOI: 10.1164/arrd.1959.80.1P2.5.

- Davies G., Reid L. Growth of alveoli and pulmonary arteries in childhood. *Thorax* 1962. 25: 669–681. DOI: 10.1136/thx.25.6.669.

- Schoenwolf G.C. Larsen's Human Embryology. 4th edition. 2009.

- Crapo J.D., Barry B.E., Gehr P. et al. Cell number and cell characteristics of the normal human lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982. 125: 332–337. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.2.332.

- Stone K.C., Mercer R.R., Gehr P. et al. Allometric relationships of cell numbers and size in the mammalian lung. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1992. 225–243. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.2.235.

- Thurlbeck W.M. Lung growth and development. In: Pathology of the lung / Thurlbeck W.M., Chung A.M. (eds.). 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers, 1995. 37–88.

- Hislop A., Reid L. Growth and development of the respiratory system – anatomical development. In: Scientific Foundation of Pediatrics / Davis J.A., Dobbing J. (eds.). 2nd ed. London: William Heinemann Medical Books, 1981. 390–432.

19. Hislop A., Reid L. Fetal and childhood development of intrapulmonary veins in man – branching pattern and structure. *Thorax* 1973. 28: 313–319. DOI: 10.1136/thx.28.3.313.
20. Boyden E.A. The terminal air sacs and their blood supply in a 37-day infant lung. *Am. J. Anat.* 1965.116. 413–428. DOI: 10.1002/aja.1001160207.
21. Emery J. Connective tissue lesions and lymphatics. In: *The anatomy of the developing lung* / Emery J. (ed). London: William Heinemann Medical Books, 1969. 49–74.
22. Зубкова Е.И. Развитие иннервации легкого в эмбриогенезе человека. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1956.
23. Bucher U., Reid L. Development of the intrasegmental bronchial tree: the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life. *Thorax* 1961. 16: 207–218. DOI: 10.1136/thx.16.3.207.
24. Путов Н.В., Левашов Ю.Н., Бобков А.Г. Антенатальное и постнатальное развитие легких. В кн.: *Кистозная гипоплазия легких*. Кишинев, 1982. 20–37.
25. Emery J.L. The postnatal development of the lung and its implication for the lung pathology. *Respiration*. 1970. 27 (suppl). 41–50. doi: 10.1159/000192718.
26. Grant M.M., Roth N., Brody J.S. Basement membrane development in fetal rats. *Fed. Proc.* 1981. 40. 468.
27. Smith B.T. Lung maturation in the fetal rat: acceleration by the injection of fibroblast-pneumocyte factor. *Science* 1979. 204: 1094–1095. DOI: 10.1126/science.582216.
28. Reid L., Rubino M. The connective tissue in the fetal human lung. *Thorax* 1959. 14: 3–13. DOI: 10.1136/thx.14.1.3.
29. Gray S.W., Skandalakis J.E. Development of the pleura. In: *Chretien J., Bignon J., Hirsch A. (ed.). The pleura in health and disease*. New York and Basel: Marcel Dekker, 1985. 3–22.
30. Dunnill M. S. Postnatal growth of the lung. *Thorax* 1962. 17: 329–333.
31. Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развитие легких. В кн.: *Клеточная биология легких в норме и при патологии* / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина. 2000. 72–94.
32. Polgar G., Weng T.R. The functional development of respiratory system. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1979. 120: 625–695. DOI: 10.1164/arrd.1979.120.3.625.
33. Пузик В.И. Возрастное развитие бронхов. М., 1953. В. 47. 69–86.
34. Есипова И.К. Легкое в норме и патологии. Новосибирск: Наука, 1975.
35. Струков А.И., Кодолова И.М. Возрастные данные о сегментарном строении легких. В кн.: *Труды 3-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии*. М., 1959. 521–526.

Информация об авторах

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы; тел: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Туманова Елена Леонидовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: elena07tumanova@yandex.ru

Шахина Марина Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»; тел: (495) 921-97-00; e-mail: shahinamarina@mail.ru

Омарова Жанна Рубеновна – ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: ganu82@mail.ru