



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	8
Предисловие.....	13
Список сокращений и условных обозначений .....	15
<b>Глава 1.</b> Диагностика заболеваний органов дыхания. <i>Б.М. Блохин, К.Г. Каграманова</i> .....	18
1.1. Вступление.....	18
1.2. План обследования органов дыхания.....	19
1.3. Этиология синдрома шумного дыхания .....	24
1.4. Клинические проявления обструкции верхних дыхательных путей.....	27
1.5. Диагностика.....	31
1.6. Обструкция нижних дыхательных путей .....	34
1.7. Эпидемиология синдрома свистящего дыхания.....	35
1.8. Методы диагностики заболеваний органов дыхания .....	38
1.9. Аллергологическое и иммунологическое обследование .....	59
1.10. Методы генного зондирования.....	68
<b>Глава 2.</b> Пренатальное и постнатальное развитие и рост легкого. <i>В.М. Делягин</i> .....	73
<b>Глава 3.</b> Врожденные пороки органов дыхания у детей. <i>Б.М. Блохин</i> .....	96
3.1. Верхние дыхательные пути .....	96
3.2. Пороки развития нижних дыхательных путей.....	97
3.3. Пороки развития грудной клетки и плевры.....	116
<b>Глава 4.</b> Бронхолегочная дисплазия. <i>Д.Ю. Овсянников</i> .....	121
<b>Глава 5.</b> Генетические аспекты бронхолегочной патологии. <i>В.М. Делягин, Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова</i> .....	139
5.1. Генетические заболевания с легочной манифестацией. <i>В.М. Делягин</i> .....	139
5.2. Поражения легких при болезни Рандю–Ослера–Уэбера. <i>Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова</i> .....	154
<b>Глава 6.</b> Муковисцидоз. <i>Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская</i> .....	159
<b>Глава 7.</b> Интерстициальные болезни легких. <i>Б.М. Блохин, В.М. Делягин</i> .....	184
<b>Глава 8.</b> Легкие как эндокринный орган. <i>В.М. Делягин, Е.Е. Петрайкина</i> .....	202
8.1. Эндокринные свойства.....	202
8.2. Биогенные амины .....	203
8.3. Легочные нейроэндокринные клетки .....	203
8.4. Простагландины и другие метаболиты арахидоновой кислоты и фосфолипидов клеточных мембран .....	206
8.5. Нейропептидные гормоны .....	206
8.6. Факторы роста и цитокины.....	212
8.7. Функции легочных гормонов.....	212
8.8. Физиологическая роль гормонов легких при рождении.....	214
8.9. Роль гормонов легких в развитии пульмонологических заболеваний .....	214
8.10. Легочные гормоны в периферической крови .....	216

<b>Глава 9.</b> Иммунология и иммунопатология легких. <i>В.М. Делягин,</i> <i>А.Г. Румянцев</i> .....	218
9.1. Общая иммунология легкого .....	218
9.2. Принципы иммунологической и аллергологической диагностики .....	231
<b>Глава 10.</b> Заболевания органов дыхания у новорожденных. <i>Д.Н. Дегтярев,</i> <i>О.В. Ионов, А.Р. Киртбая</i> .....	242
10.1. Дыхательные расстройства у новорожденных .....	242
10.2. Пневмонии новорожденных .....	256
<b>Глава 11.</b> Заболевания верхних дыхательных путей. <i>Т.И. Гаращенко,</i> <i>Б.М. Блохин, М.Р. Богомильский, Е.Ю. Овзаренко, И.П. Лобушкова</i> .....	258
11.1. Ринит .....	259
11.2. Боль в горле.....	282
11.3. Паратонзиллярный и заглоточный абсцесс .....	298
11.4. Дифтерия зева и гортани .....	301
11.5. Острый стенозирующий ларинготрахеит .....	302
11.6. Эпиглоттит.....	309
11.7. Синусит .....	312
<b>Глава 12.</b> Бронхит. <i>Б.М. Блохин, Л.И. Ильенко, А.В. Королев, Е.В. Бойцова,</i> <i>Д.Ю. Овсянников, Е.Г. Фурман, О.В. Зайцева</i> .....	325
12.1. Острый бронхит. <i>Б.М. Блохин, Л.И. Ильенко, А.В. Королев</i> .....	325
12.2. Затяжной бактериальный бронхит. <i>Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников,</i> <i>Е.Г. Фурман</i> .....	332
12.3. Бронхообструктивный синдром. <i>О.В. Зайцева</i> .....	339
<b>Глава 13.</b> Бронхиолит. <i>Д.Ю. Овсянников, И.В. Кршеминская,</i> <i>Ю.Л. Мизерницкий</i> .....	358
13.1. Острый бронхиолит. <i>Д.Ю. Овсянников, И.В. Кршеминская</i> .....	358
13.2. Облитерирующий бронхиолит. <i>Ю.Л. Мизерницкий</i> .....	373
<b>Глава 14.</b> Пневмония. <i>Б.М. Блохин, В.Ю. Стешин</i> .....	378
<b>Глава 15.</b> Бронхиальная астма. <i>Д.Ю. Овсянников, Е.Г. Фурман</i> .....	419
<b>Глава 16.</b> Кашель. <i>Б.М. Блохин, И.П. Лобушкова</i> .....	475
<b>Глава 17.</b> Острые респираторные инфекции. <i>Б.М. Блохин, О.В. Шамшева,</i> <i>В.Ф. Узайкин, Г.И. Гордиенко, Т.Х. Мерзоев, З.Р. Кагирова, А.С. Суюндукова</i> .....	505
17.1. Основные респираторные вирусные инфекции. <i>Б.М. Блохин,</i> <i>О.В. Шамшева, В.Ф. Узайкин, Г.И. Гордиенко, З.Р. Кагирова</i> .....	513
17.2. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей. <i>Б.М. Блохин,</i> <i>Г.И. Гордиенко</i> .....	525
17.3. Профилактика, лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. <i>Б.М. Блохин, Г.И. Гордиенко, Т.Х. Мерзоев,</i> <i>З.Р. Кагирова, А.С. Суюндукова</i> .....	556
<b>Глава 18.</b> Вакцинопрофилактика и иммунокоррекция респираторных заболеваний. <i>Г.И. Гордиенко, М.С. Савенкова</i> .....	577
18.1. Иммунопрофилактика туберкулеза.....	578
18.2. Иммунопрофилактика пневмококковой инфекции.....	582
18.3. Иммунопрофилактика коклюша и дифтерии .....	587

18.4. Иммунопрофилактика гриппа .....	593
18.5. Иммунопрофилактика гемофильной инфекции .....	598
18.6. Иммунопрофилактика менингококковой инфекции.....	602
18.7. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной инфекции .....	606
18.8. Перспективы применения иммуномодулирующих препаратов для профилактики и лечения респираторных заболеваний.....	608
18.9. «Бактериальные вакцины» для профилактики и лечения острых респираторных инфекций .....	609
<b>Глава 19.</b> Инвазивные поражения органов дыхания. <i>Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, Ю.Л. Мизерницкий</i> .....	615
19.1. Грибковые заболевания органов дыхания у детей. <i>Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова</i> .....	615
19.2. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. <i>Ю.Л. Мизерницкий</i> .....	625
19.3. Паразитарные заболевания органов дыхания у детей. <i>Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова</i> .....	628
<b>Глава 20.</b> Туберкулез. <i>О.К. Кисилевиз, В.А. Стаханов</i> .....	635
<b>Глава 21.</b> Онкопульмонология. <i>А.Г. Румянцев, В.М. Делягин</i> .....	662
21.1. Общие положения .....	662
21.2. Частные проблемы .....	664
<b>Глава 22.</b> Легочная гипертензия и легочное сердце. <i>Е.А. Дегтярева, Д.Ю. Овсянников, Е.В. Неудахин</i> .....	681
22.1. Основная информация, терминология и классификации легочной гипертензии.....	681
22.2. Структура и частота причин легочной гипертензии и легочного сердца при хронических заболеваниях легких .....	687
22.3. Патогенез легочной гипертензии, ассоциированной с поражением легких.....	689
22.4. Клиническая картина легочной гипертензии .....	691
22.5. Критерии инструментальной и лабораторной диагностики легочной гипертензии.....	692
22.6. Лечение .....	698
22.7. Прогноз .....	704
22.8. Особенности диспансерного наблюдения .....	705
22.9. Вакцинация и иммунопрофилактика.....	706
22.10. Реабилитация пациентов и профилактика легочной гипертензии.....	706
<b>Глава 23.</b> Легочно-почечный синдром у детей. <i>О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, Д.Ю. Овсянников</i> .....	712
23.1. Эпидемиология.....	712
23.2. Классификация системных васкулитов.....	712
23.3. Этиология.....	715
23.4. Патогенез.....	715
23.5. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) .....	716
23.6. Микроскопический полиангиит.....	723
23.7. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс).....	724
23.8. Синдром Гудпасчера .....	727

<b>Глава 24.</b> Психовегетативные расстройства при патологии бронхолегочной системы у детей. <i>Е.В. Неудахин, А.В. Королев</i> .....	734
24.1. Вегетативная нервная система и ее участие в регуляции дыхания.....	734
24.2. Психовегетативные взаимодействия при заболеваниях бронхолегочной системы.....	737
24.3. Функциональные нарушения дыхания при психоэмоциональных расстройствах.....	741
<b>Глава 25.</b> Неврологические заболевания и бронхолегочная патология. <i>А.Г. Притыко, Ю.Е. Садовская, П.Л. Соколов, А.С. Петрухин, Е.Ю. Овгаренко, М.Г. Полуэктов, Ю.Л. Мизерницкий</i> .....	744
25.1. Неврологические и психоневрологические заболевания, влияющие на дыхательную функцию. <i>А.Г. Притыко, Ю.Е. Садовская, П.Л. Соколов, А.С. Петрухин, Е.Ю. Овгаренко</i> .....	744
25.2. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины). <i>Ю.Л. Мизерницкий</i> .....	766
25.3. Расстройства дыхания во сне у детей. <i>М.Г. Полуэктов</i> .....	768
<b>Глава 26.</b> Острая дыхательная недостаточность. <i>Б.М. Блохин, И.В. Гаерютина, Е.Ю. Овгаренко, Е.А. Спиридонова</i> .....	777
26.1. Классификация.....	777
26.2. Патогенез.....	778
26.3. Этиология.....	780
26.4. Диагностика.....	783
26.5. Методы интенсивной терапии дыхательной недостаточности.....	787
26.6. Отек легких.....	798
<b>Глава 27.</b> Аспирационный синдром. <i>В.В. Бояринцев, Б.М. Блохин, И.П. Лобушкова</i> .....	809
27.1. Инородные тела гортани.....	810
27.2. Инородные тела трахеи.....	812
27.3. Инородные тела бронхов.....	812
27.4. Осложнения инородных тел.....	815
<b>Глава 28.</b> Хирургические аспекты бронхолегочной патологии и травм грудной клетки. <i>А.Ю. Разумовский, Е.Ю. Овгаренко, Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Дьякова, М.В. Костюженко</i> .....	828
28.1. Хирургическая патология органов грудной полости у детей. <i>А.Ю. Разумовский, Е.Ю. Овгаренко</i> .....	828
28.2. Семейный спонтанный пневмоторакс. <i>Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Дьякова, М.В. Костюженко</i> .....	874
<b>Глава 29.</b> Поражение органов дыхания у детей при воздействии факторов окружающей среды. <i>Е.Ю. Овгаренко</i> .....	878
29.1. Влияние загрязнения воздуха, воды, почвы и строительных материалов.....	879
29.2. Поражение дыхательных путей и легких токсическими веществами.....	890
29.3. Радиационно-индуцированные повреждения легких.....	892
29.4. Влияние изменений атмосферного давления.....	897

29.5. Высотная болезнь .....	900
29.6. Взрывная баротравма.....	907
<b>Глава 30.</b> Реабилитация при заболеваниях органов дыхания у детей. <i>К.В. Котенко, Н.Б. Коргажкина, А.В. Червинская, М.А. Хан</i> .....	911
Предметный указатель.....	950

# Глава 2

---

## Пренатальное и постнатальное развитие и рост легкого

*В.М. Делягин*

Многочлеточные организмы живут за счет образования аденозинтрифосфата и других макроэргических соединений, обеспечивающих метаболизм всего организма. Для синтеза этих соединений требуется кислород, поэтому эволюционно сформировалась система газообмена, транспорта и поглощения кислорода. Чем крупнее организм, тем больше должна быть поверхность газообмена и совершеннее система транспорта.

Легкие приобретают привычные форму, строение и адекватную функцию к 6–7-му году жизни ребенка. Однако любое нарушение развития бронхов, бронхиол в период внутриутробный, родов, раннего детства ограничивает функции легкого у ребенка старшего возраста или взрослого. Нарушения развития могут быть обусловлены генетическими факторами, экзогенными (пассивное курение плода или новорожденного, загрязнение окружающей среды), вирусными инфекциями нижних отделов дыхательных путей, недоношенностью и т.д.

В противоположность большинству других органов и систем, специфически функционирующих еще в период внутриутробного развития, легкие как орган газообмена начинают функционировать только с рождения ребенка. У плода будущее воздухоносное пространство легкого заполнено жидкостью. В момент первых вдохов оно заполняется воздухом, и внутренняя поверхность легких вступает в постоянный контакт с газовой средой. Точно так же быстро фетальный тип кровообращения переводится на взрослый. Поэтому все внутриутробное развитие легких нацелено на возможность перестройки типа дыхания и кровообращения. Для нормального газообмена после рождения ребенка необходимы следующие условия:

- широко разветвленное дыхательное дерево с мукоцилиарным механизмом самоочищения;
- система газообмена с большой поверхностью и эффективным барьером газ–кровь;
- поверхностная пленка (сурфактант), препятствующая спадению легкого под действием поверхностного натяжения.

В легком выделяют воздухопроводящие пути (трахея и бронхи) и область газообмена (паренхима легкого). В начале своего развития оба эти отдела неразличимы, в завершение они дифференцируются в морфологически и функционально специфические структуры. Из эмбрионального зачатка трахеи за счет дихотомического деления возникает 16 поколений (генераций, уровней, порядков по разной терминологии) воздухопроводящих путей, которые завершаются терминальными бронхиолами. К терминальным бронхиолам примыкают в среднем 3 генерации респираторных бронхиол, затем — *ductus alveolares* (3 генерации) и, наконец, *sacculus alveolares* (3 генерации). В паренхиме дифференцируются эпителий дыхательных путей, соединительная ткань и капиллярная сеть будущих межальвеолярных перегородок. Капилляры тесно соприкасаются с плоским альвеолярным эпителием I типа, что минимизирует диффузионный барьер воздух–кровь. Его толщина составляет 0,05–0,25 мкм. Для функции газообмена важна своевременная дифференцировка альвеолярного эпителия II типа, вырабатывающего сурфактант. Без сурфактанта паренхима легкого необратимо коллабирует на границе раздела газ–жидкость. В итоге у взрослого внутренняя поверхность легкого (совокупная поверхность альвеол) достигает 140 м<sup>2</sup> (чуть меньше большого теннисного корта) при общем объеме легкого 4,5 л и числе альвеол более 300 млн. Внутренняя поверхность легких в 50 раз больше поверхности тела. Альвеолярная поверхность капилляров составляет 120 м<sup>2</sup>, ежедневный кровоток — 7000–8000 л, доля воздухоносного пространства в паренхиме — 87%, доля объема капилляров в паренхиме — 40%. Эта структура формируется с эмбрионального периода до 2–3-летнего возраста качественно, проходя несколько стадий (табл. 2.1), чтобы затем начать количественный (линейный) рост.

**Таблица 2.1.** Периоды развития легкого

Период	Сроки
Общий гестационный период	266 дней
Псевдогландулярная стадия	35–119 дней
Каналикулярная стадия	112–182 дня
Саккулярная стадия	168–266 дней
Стадия образования альвеол	252 дня — 18 мес после рождения
Стадия созревания микрососудов	От рождения до 3-летнего возраста

Временные границы отдельных стадий развития легкого относительны. В одном и том же легком в разных его участках в зависимости от их положения (краниально-каудально или центрально-периферически) могут одновременно протекать разные стадии развития (табл. 2.2).

**Эмбриональная стадия** — этап неспецифического развития легкого. Легкое формируется из энтодермального листка и на первых этапах развивается как железистый орган. На 26-й день после оплодотворения на передней кишке появляется вентральный дивертикул (легочная почка), который растет в каудальном направлении в окружающую мезенхиму мезодермы. Между зачатком легкого и будущим пищеводом возникает желобок, который углубляется и формирует перегородку, отсутствующую в области будущего гипофаринкса. После образования легочной почки она начинает делиться. К 32-й неделе беременности определяют 5 маленьких мешочков, будущих главных и долевых бронхов и долей легкого. С 7-й недели гестации появляются субсегментарные веточки бронхиального дерева, а в мезенхиме — сосудистое сплетение.

*Клиническое значение эмбриональной стадии* заключается в возможном сохранении сообщения между трахеей и пищеводом в виде фистул. Частота



Таблица 2.2. Стадии пренатального и постнатального развития легкого

Период	Этап развития легкого	Временной интервал	Длительность	Теменно-копчиковое расстояние, см	Период
Пренатальный	Эмбриональная закладка легкого	26 дней — 8 нед	30 дней	0,3–2,5	Эмбриональный
	Псевдоглангулярная стадия	5–17 нед	84 дня	0,6–12	Фетальный
	Каналикулярная стадия	16–26 нед	70 дней	10–23	
	Саккулярная стадия	24 нед — до рождения	98 дней	22–35	
	Стадия образования альвеол	36 нед — 18 мес после рождения	560 дней	33	
Постнатальный	Стадия созревания микрососудов	С рождения до 2–3-летнего возраста	2–3 года	–	Постнатальный
	Линейное развитие легкого	С 2–3-летнего возраста до взрослого	–	–	

трахеозофагеальных свищей составляет 1:3000–1:3500 живорожденных. Существует пять вариантов атрезии пищевода и/или трахеозофагеальной фистулы. В 90% это слепое завершение проксимальной части пищевода и трахеозофагеальная фистула с его нижним сегментом. Случаев агенезии легкого как следствия влияния тератогенных факторов мало, так как при раннем влиянии тератогенных факторов чаще происходит гибель эмбриона.

**Псевдоглангулярная стадия** — промежуточный этап между эмбриональным и фетальным периодом. Указанная стадия известна как преацинарное деление воздухоносных путей и сосудов. На этой стадии начинается специфическое развитие легкого. В начале этой стадии легкое микроскопически выглядит как разветвленная железа и мало напоминает будущий воздухоносный орган, хотя морфологическая картина других органов в это время уже достаточно специфична. Железистые ходы построены из одноклеточного цилиндрического эпителия, высота которого убывает к периферии. Эпителиальные клетки, богатые гликогеном, формируют вначале небольшие, но со временем увеличивающиеся ходы. В конце псевдоглангулярной стадии за счет дихотомического деления возникают 16 новых генераций воздухопроводящих путей вплоть до преацинарных пространств. Общее число генераций бронхиального дерева достигает 20. В конце 10-й недели в стенках бронхов появляются хрящи и гладкая мускулатура. Дифференцировка дыхательных путей протекает центрофугально. В центральных отделах легкого воздухопроводящие пути уже оказываются выстланы реснитчатым эпителием и бокаловидными клетками, а в периферических отделах сохраняется малодифференцированный кубический эпителий. Неравномерность дифференциации имеет большое значение для роста легкого. Периферические недифференцированные ходы служат своеобразным «бором» при продолжающемся росте структур легкого и их внедрении в окружающую соединительную ткань.

*Клиническое значение псевдоглангулярной стадии.* Нарушения развития легкого на этом этапе касаются прежде всего бронхов. Уменьшение числа бронхов приводит к гипоплазии легкого. Кроме того, на этой стадии происходят образование диафрагмы и полное разделение плевроперитонеального канала.

При неблагоприятных условиях формируются диафрагмальные грыжи, которые косвенно, за счет сдавления легкого, приводят к его гипоплазии. Частота диафрагмальных грыж составляет 1:2000–1:3000 живорожденных.

**Каналикулярная стадия** характеризуется формированием контакта между эпителиальными каналцами и капиллярами. Мезенхима пронизывается (канализируется) быстро растущими и вновь образующимися капиллярами. Расширяющиеся и стремительно растущие тубулярные структуры прежней псевдоглангулярной стадии внедряются в окружающую паренхиму и вступают в тесный контакт с капиллярами. Одновременно начинается дифференцировка альвеолярного эпителия. Часть кубического эпителия незрелых тубулярных структур уплощается и образует альвеолярные эпителиальные клетки I типа. Эти клетки — предшественники тончайшего барьера газ–кровь. Другие клетки, сохраняя более или менее кубическую форму, начинают накапливать ламеллярные включения (предшественники сурфактанта). На стадии каналикулярного развития впервые в околоплодных водах обнаруживается сурфактант. Благодаря пленке сурфактанта на границе раздела будущей воздухоносной полости и поверхности альвеолы возможно расправление легкого при первом вздохе и невозможность коллабироваия при выдохе. Сурфактант у человеческого плода начинает образовываться на 155–160-й день гестации, приблизительно спустя 1/6 общего срока внутриутробного развития. У остальных млекопитающих сурфактант появляется раньше, спустя 1/8–1/85 общего срока гестации.

Способные к делению клетки II типа служат предшественниками пневмоцитов типа I и II. Клетки I типа, будучи чрезвычайно тонкими и сложно устроенными, к делению не способны. Начиная с 20-й недели иммуногистохимическими методами обнаруживают и первые нейроэндокринные клетки. Наряду с дифференцированными клетками сохраняется недифференцированный кубический эпителий. Важнейшим итогом каналикулярной стадии служит формирование контакта эпителия и капилляров и появление первых очагов функционально способной паренхимы.

*Клиническое значение каналикулярной стадии* — появление диффузионных возможностей и будущего формирования воздухоносного органа. По завершении этой стадии недоношенный может совершать газообмен и получает свой первый шанс на внеутробное существование. Нарушения, возникающие на этой стадии, затрагивают в основном структуры газообмена и заключаются в структурных изменениях паренхимы легкого. Уменьшение числа и объема пространств газообмена выражается в гипоплазии легкого.

**Саккулярная стадия** характеризуется интенсивным развитием паренхимы легкого. За счет дихотомического деления возникают последние генерации воздухоносных путей. После 3 поколений респираторных бронхиол появляются 3 генерации альвеолярных ходов. Их стенки служат первичными перегородками. В первичных перегородках все еще сохраняется большое количество соединительной ткани, хотя она быстро замещается сетью эластических волокон и капиллярной сетью. Паренхимы становится все меньше, а контакт между капиллярами и эпителием — теснее. Интенсивно продолжается дальнейшая дифференцировка эпителия. Только на периферии сохраняются небольшие участки кубического эпителия. В саккулярных образованиях начинается образование альвеол.

*Клиническое значение саккулярной стадии.* Большинство недоношенных с РДС рождаются в период саккулярной стадии, когда образование альвеол только начинается. Тем не менее легкое находится на такой степени зрелости, что недоношенный уже способен обеспечить себя кислородом. Нарушение развития легкого на последних неделях беременности приводит к незавершенности его созревания и уменьшению числа альвеол.

**Функции легких у плода.** Главная функция легких в период внутриматочного развития — образование жидкости, которая через трахею, рот и нос изливается в амниотическую полость или частично проглатывается. В экспериментах на овцах

показано, что в легких образуется жидкости 15 мл/кг массы плода в час. Таким образом, легкие — важнейший источник амниотической жидкости. В условиях усиленного дренажа жидкости развивается гипоплазия легкого с задержкой развития органа, снижением его массы и уменьшением числа генераций дыхательного аппарата. Такие же изменения наблюдают у человека при маловодии. При атрезии трахеи, когда жидкость не покидает легкое, оно значительно расширяется, но созревание легкого нарушается мало. Страдает синтез протеинов А, В и С сурфактанта. На развитии легкого сказываются секреция жидкости эпителием легкого, положительное давление за счет голосовой щели и верхних дыхательных путей, адекватный объем внутригрудной и амниотической жидкости, дыхательные движения плода. Первые дыхательные движения начинаются в конце псевдогландулярной стадии развития. Денервация легкого с отсутствием нормальных дыхательных движений приводит к уменьшению его размеров на 60–70%.

**Постнатальное развитие легкого** начинается с взрывообразного изменения условий его существования. Жидкость в воздухоносных путях быстро замещается воздухом. Часть ее регургитируется, основной объем резорбируется в кровь и лимфу. Одновременно меняется соотношение потоков крови в большом и малом круге кровообращения. За счет закрытия артериального протока и овального окна большая часть минутного объема сердца поступает в малый круг кровообращения. Прирост объема крови, протекающей через легкие, обеспечивается резким падением тонуса артерий.

**Клиническое значение скорости резорбции внутрилегочной жидкости.** Нарушение резорбции жидкости ведет к непосредственным и отдаленным нарушениям дыхания. В ближайшие сроки это состояние обозначают как транзиторное тахипноэ новорожденного [ТТН; P22.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)]. ТТН [синдром обводненных легких, РДС типа II, транзиторный РДС новорожденных (РДСН), синдром задержки плодной жидкости в легких] — относительно нередкое самозавершающееся неинфекционное состояние новорожденных, манифестирующее в первые часы жизни. ТТН наблюдают у 0,3–1,0% всех новорожденных, может привести к ДН. Не исключено, что оно встречается чаще, чем его диагностируют. ТТН считают диагнозом, который может быть выставлен только после исключения всех прочих состояний новорожденных, приводящих к ДН. Несмотря на мнение о полном самостоятельном самозавершении ТТН к 2–5-м суткам жизни, исходы в ряде случаев могут оказаться не совсем благоприятными. Описаны случаи пневмотораксов, а в отдаленном периоде — склонность этих детей к БА.

ТТН как остро развивающееся неинфекционное респираторное заболевание считают результатом замедленной резорбции плодной внутрилегочной жидкости. Наличие внутри легкого адекватного объема жидкости предохраняет его от коллапса и обеспечивает нормальное развитие. Секреция жидкости обеспечивается способностью эпителия легкого выделять анионы  $\text{Cl}^-$ . Способность реабсорбировать катионы  $\text{Na}^+$  и, соответственно, воду появляется на поздних сроках внутриутробного развития. В момент рождения в ответ на резкое увеличение концентрации катехоламинов в зрелом легком активная секреция  $\text{Cl}^-$  (воды) переключается на активную абсорбцию  $\text{Na}^+$  (воды). Процесс стимулируется изменением напряжения кислорода, который усиливает экспрессию гена эпителиального натриевого канала ( $\text{Э-Na}^+\text{-K}$ ). Неспособность зрелого легкого переключиться с секреции жидкости на ее абсорбцию определяется прежде всего низкой экспрессией гена  $\text{Э-Na}^+\text{-K}$ , активность которого повышается под действием глюкокортикоидов. Абсорбция жидкости регулируется невоспалительным фрагментом интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). При неэффективности транспорта натрия развивается задержка жидкости в легком, гипоксемия, одышка. И при ТТН, и при РДС затрагивается амилорид-чувствительный натриевый транспорт. У зрелого новорожденного с нормальными натриевыми

каналами в эпителии легкого и нормальной системой сурфактанта переход от внутриутробного существования к внеутробному происходит без нарушений. У зрелых новорожденных с нормальной системой сурфактанта, но с поздним созреванием натриевого транспортного канала, развивается ТТН. У незрелого новорожденного с нарушенными системами сурфактанта и транспорта натрия развивается РДС.

К развитию ТТН предрасположены дети, рожденные кесаревым сечением. Из-за отсутствия естественного родового напряжения женщины концентрация катехоламинов у новорожденного остается низкой, что приводит к задержке жидкости в альвеолах. При одинаковых объемах грудной клетки у детей, рожденных через естественные родовые пути, объем газа в грудной клетке составляет 32,7 мл/кг, а при кесаревом сечении — 19,7 мл/кг. У детей, рожденных кесаревым сечением, объем интерстициальной и альвеолярной жидкости был выше, чем у детей, рожденных вагинально. Точно так же сказываются и стремительные роды. Кроме того, к ТТН предрасполагает БА у матери, седация роженицы, перинатальная асфиксия.

Клинически отмечают одышку (которую иногда называют благоприятной) более 55–60 в минуту, напряжение крыльев носа, стонущее дыхание, в редких — цианоз. Последний очень редко бывает выраженным.

Из лабораторных исследований необходимо определение кислотно-основного равновесия и напряжения газов крови. Хотя учащенное дыхание обычно компенсирует гиповентиляцию альвеол и  $p\text{CO}_2$  остается в пределах нормы.

Важным диагностическим вмешательством признана рентгенография грудной клетки. Характерные признаки — замутненность легочного фона (по типу «матового стекла»), правое легкое может быть более затемненным, чем левое. Нечасто, но возможны мелкие очажковые тени. В области ворот легких регистрируют умеренную «тяжистость», в междолевых щелях и плевральной полости — небольшое количество жидкости. Прикорневая исчерченность легких коррелирует с задержкой жидкости, изменениями лимфатической системы и плевральным выпотом. Тень сердца умеренно расширена. Динамика изменений благоприятна. Контрольные рентгеновские исследования необходимы и для дифференциальной диагностики.

Дифференциальную диагностику проводят с аспирационной, бактериальной пневмонией, БЛД.

В комплексной терапии предложен фуросемид. Мочегонный эффект фуросемида должен повысить онкотическое давление и способствовать переводу жидкости из альвеол в сосудистое русло. Однако в действительности преобладает недииуретический эффект: улучшение функции легких без существенного возрастания диуреза. В качестве профилактики у детей, рожденных кесаревым сечением, рекомендуют респираторную поддержку с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP — от англ. continuous positive airway pressure). При выраженной одышке рекомендуют перейти на внутривенное и зондовое питание.

После выписки из родильного дома амбулаторное наблюдение за детьми, перенесшими ТТН, проводят по обычным схемам.

**Стадия образования альвеол** (с 36-й недели гестации до 1,5-летнего возраста) начинается внутриутробно, но основная масса альвеол образуется после рождения. В момент рождения легкое находится в самом начале стадии образования альвеол. Именно поэтому рождение ребенка не означает смены одной стадии развития другой.

Из первичных перегородок, представляющих собой паренхиму, вытягиваются вначале мелкие, а затем все более заметные гребешки, называемые вторичными перегородками. И первичные, и вторичные перегородки имеют по два слоя капилляров, прилежащих к поверхности раздела газ–ткань. Таким образом, каждый из диффузионных барьеров имеет собственную капиллярную сеть. Между слоями капилляров располагается нежная соединительная ткань, представленная эластическими волокнами. Именно за счет тяги этих волокон и появляются вто-

ричные перегородки. В результате резко увеличивается внутренняя поверхность легких. Вторичные перегородки возникают только в участках с двойным слоем капилляров. Они формируются как складки одной из поверхностей первичной перегородки с принадлежащей ей капиллярной сетью. Соединительная ткань, расположенная между капиллярными сетями, постепенно истончается, так что капилляры в итоге очень тесно прилежат друг к другу. Последнее служит условием для благополучного прохождения стадии созревания микрососудов, которая начинается вскоре после рождения ребенка тут же после образования альвеол. К моменту рождения, по разным данным, имеется от  $1 \times 10^6$  до  $50 \times 10^6$  альвеол. У взрослых, в зависимости от размеров тела, их от  $200 \times 10^6$  до  $600 \times 10^6$ . Альвеолы формируются до 1,5-летнего возраста. Однако подавляющее число альвеол возникает в первые 6 мес жизни ребенка.

**Стадия созревания микрососудов** длится с рождения до 3-го года жизни и служит последней стадией качественного роста легкого. Она тесно связана со стадией образования альвеол. Длительное время эти 2 стадии в различных участках легкого протекают одновременно. Стадия созревания микрососудов приводит к образованию зрелых вторичных перегородок и завершает стадию образования альвеол. Первичные и вторичные перегородки, образующие альвеолы у плода, новорожденного и ребенка грудного возраста, по морфологическим характеристикам не соответствуют зрелым межальвеолярным перегородкам взрослого. Незрелые межальвеолярные перегородки включают большое количество соединительной ткани и двойную сеть капилляров. Важнейший этап трансформации перегородок — уменьшение количества соединительной ткани и истончение этих перегородок. По результатам морфометрических исследований показано, что после рождения, несмотря на интенсивный рост легкого, количество соединительной ткани в нем существенно уменьшается. Уменьшение объема тканей происходит за счет двух процессов: апоптоза и дегидратации межклеточного пространства. Близко расположенные капилляры двух параллельных сетей начинают сливаться. Резкое уменьшение толщины перегородок, сближение капиллярных слоев и слияние капилляров приводят к резкому увеличению числа микрососудов в единице объема ткани. Это важнейшее условие массивного кровотока при его тесном контакте с воздухом. По мере редукции соединительной ткани в межальвеолярных перегородках возникают коновские поры, диаметр которых 2–13 мкм. В зрелой межальвеолярной перегородке взрослого 5–7 пор. Фенестрация пор приводит к контакту альвеолярного эпителия типа I и II. Коновские поры служат для дополнительной циркуляции газов в патологических условиях не только по поверхности капиллярной сети, но и сквозь нее, из одной альвеолы в другую. Коновская пора в норме закрыта пленкой сурфактанта. Коновские поры — ворота для макрофагов, которые мигрируют из одной альвеолы в другую.

С завершением созревания микрососудов заканчивается и образование альвеол, хотя и у взрослого в небольшом количестве обнаруживают толстые перегородки с двойным слоем капилляров. В конце стадии созревания микрососудов морфология легкого ребенка соответствует морфологии легкого взрослого человека. Межальвеолярные перегородки оказываются тонкими, с очень нежным каркасом соединительной ткани и густой сетью капиллярных петель, распространяющихся от одной поверхности перегородки к другой.

*Клиническое значение постнатального развития легкого.* В связи с тем что образование альвеол тесно связано с созреванием микрососудов, нарушения развития легкого в этот период затрагивают обе эти стадии. Нарушение формирования альвеол происходит либо за счет непосредственного патологического влияния, либо косвенно, за счет нарушения созревания микрососудов. К примеру, назначение глюкокортикоидов способствует созреванию перегородок, но при этом не происходит формирования новых перегородок и, соответственно, уменьшается число вновь образованных альвеол.

**Рост легкого.** На 1-м году жизни созревание и рост легкого протекают одновременно. Только после завершения созревания микрососудов начинается период линейного («простого») роста легкого. Выделяют ранний и поздний период.

*Ранний период* длится от рождения до 3 лет. В этот период большинство параметров легкого по отношению к его объему изменяются непропорционально. Прежде всего, увеличивается объем пространства, задействованного в транспорте кислорода. У ребенка в возрасте 1 мес доля воздухоносного пространства в паренхиме составляет 75%, в 5 лет — 86%. Эти изменения происходят за счет углубления воздухоносных полостей, увеличения высоты межальвеолярных перегородок без существенной перестройки паренхимы. Доля капиллярной крови в межальвеолярной перегородке по отношению к общему объему перегородки у новорожденного составляет 12%, у 5-летнего — 37%, у взрослого — 42%, что обусловлено созреванием и ростом капилляров. Указанные механизмы оригинальны. Из одной стенки капилляра к другой прорастает столбик соединительной ткани. Продлеваясь по длине капилляра, он разделяет поток крови в капилляре на 2 рукава. Такой тип роста капилляров впервые описан в легком, но позднее обнаружен и в других органах, где требуется быстрое увеличение числа капилляров и плотности капиллярной сети. Увеличение доли воздухоносного пространства и объема крови в паренхиме легкого идет за счет уменьшения объема тканей. За 1-й год жизни доля ткани в межальвеолярных перегородках уменьшается с 23 до 14%. Уменьшение доли ткани происходит почти исключительно за счет соединительной ткани: ее доля снижается с 57 до 37%. Число пневмоцитов типа I и II и клеток эндотелия меняется несущественно.

*Поздний период* роста легкого начинается с 3 лет и длится до завершения роста костных структур грудной клетки. Легкое растет в целом пропорционально общим размерам тела. Исключение составляет только объем крови в капиллярах, который и в позднюю фазу роста увеличивается с опережающей скоростью (с экспонентой 1,15) и определяет диффузионную способность.

**Анатомия респираторной системы** подчинена физиологическим целям: газообмену. За те секунды, которые кровь проводит в капиллярной сети альвеол, она должна успеть насытиться необходимым кислородом и отдать углекислый газ, образовавшийся в организме в процессе метаболизма. Достаточно сказать, что при тяжелой работе человек потребляет кислорода до 5 л/мин. Проблема газообмена может быть решена только одним путем: сочетать максимально возможную площадь газообмена в заданном объеме органа. Это достигается с помощью сильно разветвленного бронхиального дерева, которое начинается с трахеи и после 23 ветвлений завершается в регионе собственно газообмена: в альвеолах. Макроскопическое деление легких на доли, сегменты и дольки соответствует генерациям бронхиального дерева: долевым, сегментарным бронхам и бронхиолам. Область газообмена начинается с первых альвеол в респираторных бронхиолах.

**Трахея** и два главных бронха связывают гортань с легкими. Передняя и боковые стенки трахеи и бронхов образованы подковообразными хрящами, соединенными фиброэластической мембраной. Густая сеть коллагеновых и эластических волокон, образующих фиброэластическую мембрану, вертикально натянутую между хрящевыми полукольцами, обуславливает возможность изменения длины трахеи и бронхов. Благодаря мембране трахея и бронхи способны увеличиваться в длину на 50% своего первоначального размера. Задняя стенка построена из соединительной ткани и мышечной пластинки. Последняя образована гладкой мышцей *M. trachealis*, волокна которой лежат в поперечном направлении. Подковообразные хрящи трахеи и бронхов стремятся развернуться, а трахеальная мышца играет роль тетивы, удерживающей их и регулирующей диаметр трахеи и главных бронхов. При спокойном дыхании мышца напряжена. При форсированном дыхании тонус мышцы снижается, и диаметр трахеи увеличивается. Слизистая оболочка трахеи и бронхов

плотно прилежит к их передней и боковым стенкам. На задней стенке она подвижна и при сокращении *M. trachealis* собирается в вертикальные складки. Диаметр проводящих дыхательных путей и их длина при прочих равных условиях (вязкость газа, природа воздушного потока) определяют сопротивление потоку воздуха. Во время спокойного дыхания воздушный поток, особенно в малых дыхательных путях, ламинарный. В таких случаях сопротивление пропорционально 4-кратному радиусу просвета бронха. При высокой скорости потока он становится турбулентным и сопротивление нарастает. Как видно из соотношения диаметра бронха и сопротивления потоку воздуха, даже небольшое изменение просвета бронха существенно повышает сопротивление дыханию. Этот феномен особенно выражен у новорожденных.

Респираторный эпителий трахеи состоит из многослойного призматического эпителия и представлен в основном базальными клетками, мерцательным эпителием и бокаловидными клетками. Наряду с этим имеется большое число эндокринных и нейроэндокринных клеток. Базальные клетки лежат на базальной мембране, но не достигают поверхности эпителиального слоя. В терминальных бронхиолах между реснитчатыми клетками вкраплены прозрачные клетки. Они характеризуются высокой метаболической и секреторной активностью, играют роль стволовых клеток. С 16-й недели гестации обнаруживают внутриэпителиальные лимфоциты. У взрослых в эпителии находятся и мастоциты, у плодов их нет.

Клетки легочного эпителия развиваются путем дифференциации и созревания примитивных энтодермальных клеток. Процесс протекает центрифугально: от крупных дыхательных путей к периферическим. Прозрачные клетки (безреснитчатые бронхиолярные клетки) развиваются во второй половине внутриутробного периода из примитивных безреснитчатых гликогенсодержащих клеток терминальных дыхательных путей. Созревание заключается в постепенной потере гранул гликогена, накоплении рибосом и появлении электронно-плотных секреторных гранул. В гранулах содержится большое количество антипротеаз.

В проксимальных и дистальных воздухоносных путях по мере созревания легкого от фетального периода к постнатальному толщина клеток уменьшается и нарастает относительный размер просвета бронха.

Дыхательные пути выстланы изнутри слоем секрета, образованного бокаловидными клетками, подслизистыми железами. Он — важнейший и защитный барьер и защитный механизм эпителия. Барьер — как слой, механизм — как способ очистки. Секрет не однородный, он устроен сложно, разделяется на два слоя. Пристеночно расположен жидкий водный слой (золь). Верхний слой (гель) более плотный, вязкий. Золь состоит из секрета желез, капиллярного трансудата, межтканевой жидкости и представляет собой раствор различных химических соединений. Эта жидкость имеет вязкость, сходную с вязкостью плазмы. Толщина слоя золя (водной гипофазы секрета) стабильна, так как она обеспечивает свободные колебательные движения ресничек. В составе геля, собственно секрета, основное значение принадлежит гликопротеинам, которые секретируются бокаловидными клетками. В состав геля входят трансферрин, лизоцим, альбумин и другие соединения, выделяемые бокаловидными клетками и поступающие в результате трансудации из капилляров (IgA, сурфактант, комплекс липидов), играющие важную роль в адгезии секрета и сказывающиеся на структуре слизи. Все элементы связаны дисульфидными, ионными и другими связями. Гелевый секреторный слой находится на ковре из ресничек, погруженных в жидкую гипофазу (золь). Реснички мерцательного эпителия внедряются в водную гипофазу и своими колебательными движениями переносят расположенный на гипофазе слизистый слой в сторону глотки. Деление на водную гипофазу (золь) и слизистый слой (гель) имеет большое физиологическое значение. Незначительная вязкость гипофазы облегчает биение ресничек эпителия, а высокая вязкость слизистого слоя обуславливает захват и транспорт инородных частиц. То есть для мукоцилиарного клиренса

необходимы хорошая работа ресничек и соответствующие реологические параметры секрета, прежде всего — вязкость и эластичность. Изменение двух последних величин тут же сказывается на мукоцилиарном транспорте: вязкий секрет невозможно продвинуть, жидкий — «работа ресничек вхолостую».

Вязкость и эластичность секрета зависят от количества воды и входящих в его состав гликопротеинов — муцинов. Муцины секрета принадлежат к двум различным подтипам: кислые (сиало- и сульфомуцины) и нейтральные (фукомуцины). Сиаломуцины гидрофильны и составляют 55% всех гликопротеинов. Фукомуцины гидрофобны и составляют 40% всех гликопротеинов. Оставшиеся 5% приходятся на нейтральные гликопротеины — сульфомуцины. При различных патологических состояниях с нарушением секреции соотношение этих гликопротеинов меняется, но определяющим считают концентрацию сиало- и фукомуцинов. Снижение уровня сиаломуцинов сопровождается уменьшением водного компонента секрета, что характерно для большинства заболеваний органов дыхания, протекающих с нарушением секреции. Вместе со снижением уровня сиаломуцинов увеличивается количество фукомуцинов, отталкивающих воду. Все это приводит к тому, что секрет становится вязким и густым. При общем снижении количества муцинов вязкость уменьшается. Патологические, реологические и клинические проявления большинства заболеваний дыхательных путей и лор-органов свидетельствуют о важности секреторных нарушений как патогенетического звена. Так, воспаление сопровождается гипертрофией, гиперплазией, гиперфункцией бокаловидных железистых клеток с усилением секреции слизи, уменьшением сиаломуцинов, значительным увеличением количества фукомуцинов, что приводит к повышению вязкости слизи. Последнее ведет к застою, что, соответственно, способствует размножению бактерий. В этих условиях реснитчатый эпителий работает с усиленной нагрузкой, но не в состоянии обеспечить должный транспорт слизи. Длительная перегрузка приводит к истощению мукоцилиарного аппарата, дистрофии и атрофии эпителия. Хроническое воспаление, заболевания с интерстициальным компонентом, аутоиммунными реакциями сопровождаются уменьшением секреции слизи, толщины водной гипофазы. При различных патологических состояниях вязкость и эластичность секрета меняются различным образом, и различные комбинации реологических параметров могут давать много разновидностей секрета, что требует осмысленного подбора муколитиков.

В собственной пластинке (*Lamina propria*) и частично между хрящевыми полочками располагаются многочисленные слизистые железы, где они могут простираться вплоть до адвентиции. У взрослых слизистые железы занимают до 12% площади стенки бронха, у детей — 17%. Гипертрофия слизистых желез способна вызвать у детей значительно больше изменений, чем у взрослых. Железы закладываются в трахее на 10-й неделе гестации. По мере развития легкого они концентрируются в области бифуркации бронхов и по переднебоковым стенкам. Строение респираторного тракта представлено в табл. 2.3.

**Бронхи** начинаются с бифуркации трахеи. Строение стенки главных бронхов соответствует строению стенки трахеи. Начиная с долевых бронхов подковообразные хрящи замещаются хрящевыми пластинками. Одновременно *M. trachealis*, расположенная в трахее по задней поверхности, распространяется на всю окружность бронха, формируя *Tunica muscularis*. Она охватывает весь бронх и обильно пронизана эластическими волокнами. Хрящевые элементы стенки бронха уменьшаются к периферии, одновременно нарастает число мышечных элементов. В мелких бронхах мышца становится основным составляющим элементом его стенки. В бронхах гладкие мышцы занимают 3% стенки, в бронхиолах — 10–20%. Мышечные пучки располагаются спирально, перекрещивая друг друга, пронизанные множественными эластическими волокнами.



Таблица 2.3. Строение дыхательных путей

Название	Генерация	Участок	Строение стенки	Слизистая оболочка	
				эпителий	собственная пластинка
Проводящие пути	0	Трахея	Хрящевые пластинки, занимающие приблизительно 300–320° окружности трахеи. Соединительнотканная/мышечная мембрана	Многорядный мерцательный эпителий с бокаловидными клетками	Эластические волокна, слизистые железы ( <i>Glandulae tracheales et bronchiales</i> )
	1	Главные бронхи			
	2–12	Бронхи	Переход с хрящевых полуколец на хрящевые пластинки. Гладкая мускулатура, эластические волокна	Многорядный мерцательный эпителий с бокаловидными клетками. Участки плоского эпителия	Эластические волокна <i>L. elastica mucosae</i> . Слизистые железы
	13–15	Бронхиолы	Циркулярные и спиральные мощные гладкомышечные клетки. Эластические волокна	Однорядный цилиндрический мерцательный эпителий	Эластические волокна <i>L. elastica mucosae</i>
	16	Терминальные бронхиолы	Однорядный цилиндрический мерцательный эпителий. Собственная пластинка		
Респираторная зона	17–19	Респираторные бронхиолы	Как у бронхиол 16-го порядка. Дополнительно — вход в альвеолы, укрепленный эластическими волокнами и гладкомышечными клетками	Однорядный кубический мерцательный эпителий. Альвеолярный эпителий, начинающая с альвеолярных колец	
	20–22	Альвеолярные ходы	Стенка полностью занята альвеолами. Вход в альвеолы усилен эластическими волокнами и гладкомышечными клетками	Альвеолярный эпителий	
	23	Альвеолярные мешочки			

Гладкие мышцы бронхов появляются на 6–8-й неделе гестации. Спонтанные сокращения гладких мышц бронхов возникают в I триместре беременности. К моменту рождения мышцы бронхов зрелые, иннервированы, способны к сокращению. У плода и ребенка мышечная масса бронха относительно его размеров больше, чем у взрослого. У недоношенных мышечная масса бронхов относительно их размеров больше, чем у доношенных. У детей раннего возраста мышечная масса бронхов значительно увеличивается после ИВЛ или инфекционного бронхита.

Собственная пластинка слизистой оболочки содержит в *L. elastica mucosae* многочисленные эластические волокна, ориентированные по длине бронха. Бронхи, как и трахея, выстланы изнутри многорядным высокопризматическим мерцательным эпителием с включением базальных и бокаловидных клеток. В местах максимальных нагрузок в области бифуркации крупных бронхов, особенно бифуркации трахеи, мерцательного эпителия нет. Он заменяется многорядным плоским неороговевающим эпителием.

Переход от бронхов к бронхиолам трудно уловим, и определяют его исчезновением хрящевых пластинок и изменением эпителия. Давление воздуха в бронхиолах умеренное. Их просвет по всем трем пространственным осям сохраняется за счет натяжения соединительной ткани легкого. Именно поэтому стенка бронхиол, кроме слизистой оболочки, образована тонким слоем мышц и нежной адвентицией. Мышечные слои располагаются циркулярно и спиралеобразно и усилены эластическими волокнами. Последние связаны с мощными продольно расположенными волокнами *Lamina elastica mucosa*. Последние простираются до входа в альвеолы и образуют так называемую аксиальную соединительную ткань. Эластические волокна притягивают стенки бронхиол к соединительнотканым междольковым перегородкам и плевре, то есть к периферической соединительной ткани (покровная соединительная ткань). Эластическая тяга легочной ткани обуславливает открытие бронхиол в случае их коллапса. В противоположность этому сокращение мускулатуры в стенках и повышение давления паренхимы легких ведут к закрытию просвета бронхиол. Особое значение имеет повышение паренхиматозного давления. Это случается при ранении легкого, накоплении жидкости в плевральной полости.

Клинически значимое изменение диаметра воздухоносных путей в зависимости от дыхания (диаметр уменьшается на выдохе и увеличивается за счет тяги соединительной ткани расправляющихся легких) наблюдают только в бронхиолах и мелких бронхах. Диаметр средних и крупных бронхов при вдохе и выдохе меняется незначительно.

**Бронхиолы** выстланы однорядным кубическим мерцательным эпителием, между клетками которого находятся прозрачные клетки апокриновой секреции. Последние заменяют бокаловидные клетки, расположенные в более крупных воздухопроводящих путях.

Терминальными бронхиолами заканчиваются собственно воздухопроводящие пути, и начинается область газообмена. Появление первых альвеол — признак респираторных бронхиол. Альвеолы в виде полушарий прикреплены к стенкам бронхиол. Если альвеолы оказываются сгруппированными, их отделяет друг от друга только общая межальвеолярная (интеральвеолярная) перегородка. Межальвеолярные перегородки, густо пронизанные капиллярами, и внутриальвеолярное пространство обозначают как паренхиму легких. Здесь и происходит газообмен.

В области газообмена (в респираторной зоне) выделяют три региона.

- *Bronchioli respiratorii*, респираторные бронхиолы, представляют собой переходные структуры к собственно области газообмена. Они начинаются дистальнее терминальных бронхиол, ветвятся 1–3 раза, образуя респираторные

бронхиолы 1–3-го порядка (генерации). В их стенках появляются вначале отдельно расположенные альвеолы, ниже — группы альвеол, пронизывающих гладкую мускулатуру и слизистую оболочку стенки бронхиолы.

- *Ductus alveolares* насчитывают 2–3 генерации и практически полностью усеяны альвеолами. Стенка альвеолярных ходов представляет собой, по сути, входы в альвеолы (альвеолярные кольца). Альвеолярное кольцо усилено мышечными и соединительнотканными волокнами.
- *Sacculi alveolares* завершают дыхательные пути. Это мешочкообразные воздухоносные пространства, стенки которых образованы многочисленными альвеолами.

Отдельная терминальная бронхиола, завершающаяся респираторной бронхиолой, альвеолярные ходы (2–8) и альвеолярный мешочек образуют респираторный ацинус диаметром около 1 см. Ацинус — базовая респираторная единица легкого.

Внутренняя поверхность респираторных бронхиол выстлана однорядным кубическим мерцательным эпителием с включением секреторных клеток. Клетки мерцательного эпителия прослеживаются вплоть до входа в альвеолы. В альвеолярных ходах и мешочках находятся только клетки альвеолярного эпителия. В области перехода от воздухоносных путей к собственно респираторному региону находится очень небольшое количество клеток щеточного эпителия (тип III пневмоцитов). На апикальной поверхности пневмоцитов III типа циркулярно сгруппированы микроворсинки, почему клетки и получили такое название. Щеточный эпителий связан с нервными волокнами, его рассматривают как механо- и/или хеморецепторный аппарат.

**Альвеолы** разграничиваются межальвеолярными перегородками, но этот барьер не является абсолютным. Зрелая альвеолярная перегородка содержит центральную капиллярную сеть и в качестве несущего элемента — соединительную ткань. Каждый капилляр контактирует с двумя поверхностями межальвеолярной перегородки. На одной стороне диффузионный барьер построен из эпителия, базальной мембраны и эндотелия. На другой стороне диффузионный барьер оказывается чуть сложнее: к перечисленным структурам добавляется соединительная ткань. Поверхность альвеолярной перегородки выстлана тончайшей эпителиальной клеткой: типа I. Между ними рассеяны альвеолярные макрофаги, осуществляющие иммунную защиту и клиренс мельчайших инородных тел.

**Пневмоциты типа I** происходят как из недифференцированных клеток, так и из пневмоцитов типа II. Пневмоцит типа I является высокоспециализированной клеткой, формирующей тончайшую поверхностную мембрану диффузионного барьера. Ядро клетки располагается между петель капиллярной сети и окружено тончайшим слоем цитоплазмы. Толщина клетки вне области расположения ядра составляет всего 0,05–0,2 мкм, длина достигает 50 мкм. В результате одна клетка покрывает 5000 мкм<sup>2</sup> площади альвеолы. Эпителиальные клетки типа I (пневмоциты типа I), составляя всего 30% общего числа альвеолярных клеток, занимают 97% площади альвеолы.

В диффузионном барьере эпителий и эндотелий капилляров разделен только слившимися базальными мембранами. Общая толщина диффузионной мембраны составляет 0,2–0,4 мкм. Соединительная ткань расположена на противоположной стороне от капилляров, тесно связана с ними и образует опорный каркас межальвеолярной перегородки. Здесь путь газовой диффузии чуть длиннее, чем со стороны, где отсутствует слой соединительной ткани. Поскольку диффузия газов происходит с двух сторон мембраны, то средняя взвешенная толщина диффузионного барьера в самом тонком месте составляет 0,6 мкм. Диффузионный барьер включает также сурфактантную пленку на поверхности альвеолы и слой плазмы между стенкой капилляра и эритроцитами.

Выходу жидкости из капилляров препятствуют низкое давление в малом круге кровообращения (в 6 раз ниже, чем в системном кровотоке) и напряжение миофибробластов в интерстициальном пространстве. Последние контролируют комплаенс межклеточного пространства интеральвеолярных перегородок, повышая межклеточное давление и препятствуя тем самым экссудации.

**Пневмоциты типа II** рассеяны между клетками эпителия типа I. Их излюбленная локализация — в межкапиллярных петлях. Пневмоциты типа II составляют 60–66% всех клеток альвеолярного эпителия, но покрывают только 7% поверхности альвеол. Пневмоциты типа II имеют округлую форму, цитоплазма сконцентрирована апикально. На верхушке клетки венчиком, окружая гладкое пространство, расположены микроворсинки, так что поверхность клетки напоминает тонзуру католического монаха. Пневмоциты типа II выполняют две важные биологические задачи. Во-первых, они являются стволовыми для всех клеток альвеолярного эпителия. Во-вторых, вырабатывают фосфолипиды и протеины сурфактанта.

**Сурфактант** — макромолекулярный комплекс фосфолипидов и гидрофобных протеинов. Наиболее крупные фосфолипидные компоненты — фосфатидилхолин (лецитин) и фосфатидилглицерол. Накопление лецитина в амниотической жидкости служит показателем зрелости легкого и наличия достаточно большого количества сурфактанта для обеспечения спонтанного дыхания. До 32-й недели беременности, то есть до образования альвеол, концентрация в амниотической жидкости лецитина (фосфатидилхолина) как показателя синтеза сурфактанта низкая (<3 мг%). С 32-й недели беременности концентрация лецитина в амниотической жидкости начинает резко увеличиваться. Легкое достигает зрелости при концентрации лецитина 10 мг%.

Синтез сурфактанта повышен в физиологических условиях у плодов женского пола, в патологических — при сахарном диабете матери, артериальной гипертензии, мальнутриции, токсемии, наркомании, предлежании плаценты, преждевременном разрыве плодного пузыря, задержке внутриутробного развития плода, гемоглобинопатии.

Синтез сурфактанта снижен в физиологических условиях у плодов мужского пола, в патологических — у беременных солидного возраста, при анемии, многоводии, гипотиреозе, иммунодефицитной болезни плода, болезнях печени и/или почек, сифилисе, токсоплазмозе.

Сурфактант образует поверхностно активную пленку на внутренней поверхности легкого. Наряду с водной гипофазой он увлажняет эпителий, тем самым сохраняя его, и, самое главное, блокирует коллабирующее влияние поверхностного натяжения. Расправление легкого после рождения и его последующая стабильность возможны только при минимальном поверхностном натяжении. Одновременно сурфактант содействует уменьшению объема легкого при выдохе. Чем больше заполнение альвеолы газом и, соответственно, увеличение ее объема, тем выше поверхностное натяжение. В максимально наполненной альвеоле пленка сурфактанта истончена и не способна выдержать значительно выросшее поверхностное натяжение. Поверхностное натяжение внутренней поверхности альвеол существенно дополняет мышечный компонент выдоха. Легкое начинает спадаться до определенного объема, поверхностное натяжение падает, пленка сурфактанта утолщается и тормозит дальнейшее коллабирование легкого. Снижение поверхностного натяжения при выдохе — эффективный механизм экономии механической энергии легкого.

**Соединительная ткань легкого.** Первые хрящи трахеи появляются на 4-й неделе гестации, в главных бронхах — на 10-й неделе, в сегментарных — на 12-й неделе внутриутробного развития. На периферии легкого хрящи про-

должают формироваться до 2-го месяца после рождения ребенка. Начиная с 3-го месяца постпартальной жизни число хрящей увеличивается очень незначительно, но существенно увеличиваются размеры и масса каждой хрящевой пластинки. В соединительной ткани собственно легкого условно выделяют 3 части.

- Перибронхиальная и периартериальная соединительная ткань известна как аксиальная. Она окутывает бронхиальное дерево и легочную артерию. Аксиальная соединительная ткань всегда располагается в центре сегмента и оканчивается на уровне входа в альвеолу, где она контактирует с септальной соединительной тканью. Аксиальная соединительная ткань, наряду с коллагеновыми волокнами, содержит эластические, доля которых возрастает к периферии. Соответственно меняется и биохимический состав хрящей. В проксимальной части бронхов хрящи гиалиновые, в мелких бронхах — эластические.
- Периферическая соединительная ткань — покровная. Она сопровождает вены и лимфатические сосуды. Наиболее мощная покровная соединительная ткань образует висцеральную плевру и построена из трех слоев. Наружный слой плотных коллагеновых и эластических волокон служит своеобразной капсулой для долей легкого. Средний слой плевры более рыхлый и несет кровеносные и лимфатические сосуды. От внутреннего плотного слоя в паренхиме легкого тянутся отдельные пучки, которые соединяются с межальвеолярными перегородками.
- Септальная соединительная ткань — несущий каркас межальвеолярной перегородки. Содержит большое количество эластических волокон и тесно связана с капиллярной сетью.

Все три компонента соединительной ткани легкого образуют единый комплекс. Септальная соединительная ткань связывает аксиальную и периферическую. Она сопрягает механическое напряжение между дыхательными путями и плеврой. В области альвеол эластические волокна легочного комплекса соединительной ткани принимают на себя приблизительно треть общей ретракционной силы легких.

Межклеточный матрикс обеспечивает поддержку структур легкого и участвует в морфогенезе. Объем межклеточного матрикса резко увеличивается при БЛД и РДСН. В легких у таких детей существенно возрастает концентрация ДНК, гидроксипролина и десмозина.

Легкие снабжаются кровью из двух разных систем кровообращения.

- **Легочный круг кровообращения.** *Aa. pulmonales* — результат деления *Truncus pulmonalis* на правую и левую легочные артерии. Они несут обедненную кислородом кровь из правого предсердия в легкое. Кровь оксигенируется в капиллярах межальвеолярных перегородок и через *vv. pulmonales* поступает в левое предсердие. Эта система кровообращения (малый круг кровообращения) служит для обеспечения организма кислородом и известна как *vasa publica*.
- Кровоснабжение собственно легких как органа через большой круг кровообращения проходит по так называемому бронхиальному кругу. *Rr. bronchiales*, ранее известные как *aa. bronchiales*, и *vv. bronchiales* являются артериями мышечного типа, принадлежат к большому кругу кровообращения и снабжают участки легкого, которые не получают непосредственно оксигенированную кровь из системы *vasa publica*. Это относится к тканям легочной артерии, бронхов и бронхиол до терминальных включительно, перибронхиальным и периартериальным тканям. *Rr. bronchiales* располагаются в соединительной ткани перибронхиально. К каждому легкому подходят 1–3 *rr. bronchiales*, ответвляющихся от 3–4 межреберных артерий или непосредственно

от аорты. Капиллярная сеть этих артерий вливается в *vv. bronchiales*, откуда кровь через 2 коротких ствола вблизи ворот легкого вливается в *v. azygos* и *v. hemiazygos*. На периферии легкого *vv. bronchiales* впадают в *vv. pulmonales*. В области мелких бронхов существуют анастомозы между *rr. bronchiales* и *a. pulmonalis*. Эта связь между малым и большим кругом кровообращения контролируется мощными запирательными артериями. В норме они сокращены, и кровь в них не циркулирует. Если центральные области легкого не вентилируются, запирательные артерии открываются, и восстанавливается минимальный жизненно сохраняющий кровоток через систему большого круга кровообращения.

Респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, соединительнотканые перегородки, субплевральные ткани получают оксигенированную кровь через систему *vasa publica*.

Легочная артерия, *a. pulmonalis*, сопровождает бронхиальное дерево до респираторных бронхиол. Она входит в легкое в области ворот, вентрально перекрещивает главный бронх. Ее ветви располагаются в рыхлой перибронхиальной соединительной ткани и располагаются в центре сегментов легкого. Расположение артерии в рыхлой соединительной ткани позволяет ей смещаться при дыхании. Тонкая стенка обеспечивает низкое давление крови. Ветви *a. pulmonalis* вплоть до 7-го порядка эластического типа. Стенки артерий эластического типа характеризуются мощным эластическим каркасом и развитым мышечным слоем. Мелкие ветви *a. pulmonalis* диаметром 2–3 мм построены по мышечному типу. Тонкая стенка позволяет изменять диаметр артерии соответственно глубокому дыханию или увеличивать диаметр при увеличении минутного объема сердца и повышении давления крови. Терминальные ветви легочной артерии располагаются между альвеолярными ходами и продолжаются в капилляры, окружающие альвеолы. Обычно терминальные ветви начинаются в конце респираторных бронхиол, но могут ответвляться под острым углом от основного ствола и раньше. Терминальные ветви *a. pulmonalis* известны в опубликованных данных как «бесчисленные артерии» («*supernumerary arteries*»). Между ветвями *a. pulmonalis* нет функционально значимых анастомозов. Именно поэтому блокада кровотока по артерии ведет к инфаркту легкого. Кровоснабжение участка легкого зависит от его аэрации. Локальное снижение парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) приводит к местной вазоконстрикции и снижению кровотока через плохо аэрируемый участок.

Мышечные клетки в стенке внутрилегочных сосудов появляются не ранее 20-й недели гестации. К моменту рождения сосуды с мышечным компонентом стенки не достигают даже устья терминальных бронхиол. К терминальным бронхиолам такие сосуды подходят только на 4-м месяце жизни. Мышечные элементы в стенках сосудов альвеолярных ходов появляются не ранее 3–4-го года жизни. Вокруг альвеол такие сосуды появляются только к 19 годам. То есть ребенок оказывается защищен от спазма сосудов, непосредственно участвующих в газообмене.

**Лимфатическая система легкого** ориентирована на три компонента единой легочной соединительнотканной системы. Лимфатические сосуды начинаются в аксиальной и периферической соединительной ткани, но их нет в межальвеолярных перегородках. Внеклеточная жидкость межальвеолярных перегородок по септальной соединительной ткани переносится со скоростью 4–7 мл/ч в лимфатические сосуды аксиальной и периферической соединительной ткани. Лимфатические сосуды периферической соединительной ткани располагаются в висцеральной плевре и соединительнотканых перегородках, образуя густую нерегулярную 3-размерную сеть. В области ворот легкого они сливаются с пери-

бронхиальными и периартериальными лимфатическими сосудами. Последние начинаются как лимфатические капилляры в соединительной ткани проксимальных бронхиол и в дальнейшем проходят в центре сегментов, сетевидно обвивая бронхи и артерии. В воротах легкого в лимфатических сосудах появляется тонкий слой продольно расположенных гладкомышечных волокон. В области перехода от сегментарных бронхов к долевым обнаруживают первые лимфатические узлы (*nn. lymphatici intrapulmonales*). Отсюда лимфа через лимфатические узлы главных бронхов, бифуркации и трахеи попадает в *truncus bronchomediastinalis* и *truncus bronchomediastinalis anterior*. Ниже главных бронхов существует дополнительный канал оттока непосредственно в *ductus thoracicus*. Часть поверхностно расположенных лимфатических сосудов базальных отделов легкого впадает через *ligamentum pulmonale* непосредственно в *ductus thoracicus*. Через лимфатические сосуды *ligamentum pulmonale* лимфатическая система легких непосредственно связана с лимфатическими узлами брюшной полости. Этот путь с точки зрения распространения инфекции особенно актуален для детей.

**Нервы легкого** закладываются из эктодермы. Из нервной пластинки клетки мигрируют в стенку будущей трахеи и закладку легкого еще до отделения трахеи от пищевода. На 6-й неделе гестации можно определить симпатическую и парасимпатическую систему. Иннервация легких осуществляется через блуждающий нерв и симпатический ствол, ветви которых образуют на главных бронхах *plexus pulmonalis*. Сплетение распространяется по бронхам и сосудам. Веточки к висцеральной плевре отходят непосредственно от ворот легкого. Эфферентные холинергические волокна обеспечивают мускулатуру бронхов, бронхиол, сосудов, а также слизистые железы и бокаловидные клетки. Эти же структуры иннервируются адренергическими эфферентными симпатическими волокнами. Афферентные волокна проходят в стволе блуждающего нерва и начинаются в рецепторах, расположенных в бронхиолах, бронхах и трахее и воспринимающих боль, растяжение и раздражение. Висцеральная плевра не содержит болевых рецепторов. Боль, возникающая, например, при плевритах, обусловлена раздражением рецепторов париетальной плевры. Стимуляция симпатических нервов ведет к расширению дыхательных путей, парасимпатических — к сокращению мускулатуры бронхов и бронхиол, усиленной секреции слизистых желез и бокаловидных клеток, расширению сосудов. Число нервов, обеспечивающих спазм бронхов, уменьшается после 3 лет жизни. Одновременно снижается бронхоспастический ответ на гистамин и метахолин<sup>®</sup>.

$\beta$ -Адренорецепторы и рецепторы для вазоактивного интестинального пептида (VIP — от англ. vasoactive intestinal peptide) появляются на эпителии легких, зачатках бронхов и в легочной артерии на 14-й неделе внутриутробной жизни, и их число существенно увеличивается на 1-м году жизни.  $\alpha_1$ -Адренорецепторы и мускариноподобные рецепторы появляются только на 23–24-й неделе гестации.

Развитие легких приводит к тому, что они полностью заполняют правую и левую плевральную полость. Границы полостей определяются грудной клеткой, средостением и диафрагмой. С медиальной стороны легких появляется кардинальная ниша. Поскольку сердце расположено в основном слева, левое легкое на 10–20% меньше, чем правое. Разветвление бронхов и легочной артерии служит основанием для выделения долей, сегментов, долек и ацинусов. Левое легкое делится на две, правое — на три доли. Доли отделяются друг от друга тонкими щелями (*fissurae horizontales et obliquae*), простирающимися почти до ворот легкого и образованными глубоким внедрением в паренхиму висцеральной плевры. Сегменты легкого имеют форму пирамид или шариков, верхушки которых направлены к воротам легкого. Сегментарные бронхи и артерии входят в верхушку сегмента, распространяются по центру. Вены расположены в соединительной ткани

на поверхности сегмента. Соединительнотканый покров сегментов не сплошной и не образует абсолютной границы с другими сегментами. Дольки легкого разграничиваются тонкой соединительной тканью и образуют характерный полигональный рисунок костальной и диафрагмальной поверхности легкого. Считают, что дольки определяются бронхиолой I порядка и начинаются в области перехода от бронхов к бронхиолам. Ацинус — область газообмена, определяемая бронхиолой терминальной или респираторной I порядка. Дальнейшее деление указанных воздухопроводящих путей определяет объем ацинуса в пределах их 6–7 генераций, но может достигать 12. Поскольку собственно воздухопроводящие пути завершаются на уровне терминальных бронхиол, сумма ацинусов образует общий объем, где происходит газообмен.

В мире все построено по высшему разуму: логично и целесообразно. И если мы этого не видим, то только потому, что не знаем. Анатомия и гистология легких полностью подчинены их функциональным задачам по оксигенированию крови и удалению углекислого газа. После рождения происходит смена типа оксигенации: трансплацентарный путь быстро сменяется диффузионным легочным. Как было сказано ранее, первые дыхательные движения зарегистрированы у 7-месячных плодов. Эти движения существенно определяют рост и развитие легкого. Внутриутробные дыхательные движения появляются периодически и блокируются гипоксией. Постпартальный организм попадает в условия свободного поступления большого объема кислорода, но одновременно в 3 раза возрастают энергетические затраты. Происходит переключение периферических рецепторов на высокий уровень  $p_aO_2$  и переход нерегулярных дыхательных движений в постоянные. Пусковыми моментами постпартальных изменений регуляции дыхания служит снижение температуры тела и повышение  $p_aCO_2$ . Начинается функционирование легких.

**Функции легких** определяются регуляцией дыхания, задачи которой — поддержание стабильности парциального давления кислорода ( $p_aO_2$ ) и углекислого газа ( $p_aCO_2$ ) в артериальной крови вне зависимости от потребления кислорода или образования углекислого газа. Регуляция осуществляется путем создания классического замкнутого круга. Существует центр регуляции, сенсорный (центральные и периферические хеморецепторы, механорецепторы) и эффекторный (дыхательная мускулатура) аппарат.

Центральный аппарат регуляции дыхания располагается в продолговатом мозгу близ *nucleus ambiguus* и *nucleus tractus solitarius*, продолжаясь в некоторые отделы моста мозга. Центр регуляции дыхания представляет собой сеть нейронов. Здесь находятся центральный генератор ритма и различные типы нейронов, активируемые или угнетаемые комплексом нейрорегуляторов и нейротрансмиттеров. Нейроны дыхательного центра иннервируют через двигательные нейроны спинного нерва дыхательную мускулатуру и за счет связи с другими центрами головного мозга синхронизируют дыхание и тонус мышц языка, гортани, глотки, бронхов. Это позволяет снизить сопротивление потоку воздуха на вдохе.

Дыхательные рецепторы подразделяются на хемо- и механорецепторы. Хеморецепторы подразделяются на центральные и периферические и реагируют на изменение химических компонентов крови и ликвора.

Центральные хеморецепторы находятся непосредственно в нейронной сети респираторного центра и на вентральной поверхности продолговатого мозга. Они являются самыми чувствительными и реагируют на повышение концентрации протонов водорода во внеклеточной жидкости и ликворе. При гиперкапнии углекислый газ усиленно диффундирует через гематоэнцефалический барьер, вытесняет ионы водорода, которые стимулируют центральные хеморецепторы. Углекислый газ диффундирует в 20 раз легче, чем кислород. Именно поэтому даже



небольшие изменения  $p_a\text{CO}_2$  вызывают существенные изменения ЧД и глубины дыхания.

Периферические хеморецепторы находятся в области разветвления общей сонной артерии на внутреннюю и наружную (*glomus caroticum*), в дуге аорты (*glomera aortica*) и правой подключичной артерии. Они иннервируются через *n. glossopharyngeus* и *n. laryngeus*, отвечая на гипоксию, в меньшей степени — на ацидоз и гиперкапнию. Периферические хеморецепторы очень хорошо кровоснабжаются (20 мл/г в минуту). Артериовенозная разница напряжения кислорода в этих структурах минимальна. Именно поэтому они реагируют на изменение артериального  $p_a\text{O}_2$ . Порог  $p_a\text{O}_2$ , за которым начинается активация рецепторов, составляет 110 мм рт.ст. То есть они отвечают на колебания  $p_a\text{O}_2$  при обычном дыхании, а скорость ответа позволяет им реагировать на колебания  $p_a\text{O}_2$  в пределах обычного дыхательного цикла.

Механорецепторы расположены в гладкой мускулатуре дыхательных путей. При растяжении стенок бронхов раздражение механорецепторов приводит к активации блуждающего нерва и блокаде вдоха, что предотвращает перерастяжение легкого. Этот рефлекс получил название рефлекса Геринга–Брейера. Он особенно активен у детей первых месяцев жизни, когда при глубоком вдохе возможно апноэ. У детей старшего возраста и взрослых рефлекс проявляется только при объеме вдоха, превышающем 1 л. Однако даже в этом случае апноэ не развивается, отмечают только уменьшение глубины дыхания и ЧД.

К механорецепторам принадлежат также ирритационные рецепторы (рецепторы С и J). С-рецепторы находятся в эпителии трахеи и бронхов. Они активируются газами, дымом, пылью, холодным воздухом. При раздражении С-рецепторов развиваются спазм бронхов, кашель, одышка и брадикардия. У детей грудного возраста, а у взрослых — во сне, раздражение С-рецепторов может вести не к кашлю, а к апноэ. J-рецепторы находятся в стенках капилляров и отвечают на увеличение объема крови или интерстициальной жидкости. Их раздражение приводит к тахидиспноэ, а при перераздражении — к остановке дыхания. J-рецепторы приобретают особое клиническое значение при пневмонии, отеке легких или интерстициальных заболеваниях.

В носоглотке находятся механорецепторы, ответственные за чихание, кашель и бронхоконстрикцию. Клиническое значение имеют рецепторы гортани, реагирующие на химические и механические раздражители. Особенно активны эти рецепторы у новорожденных. Их активация молоком, кислым содержимым желудка, при интубации может привести к остановке дыхания, брадикардии и повышению давления в малом круге кровообращения.

Под термином «**дыхательная мускулатура**» объединяют мышцы межреберные, брюшной стенки и диафрагму. Эффективное дыхание требует координации работы всех указанных мышечных групп. Однако у новорожденных (прежде всего) и во время сна в фазу быстрого движения глазных яблок (фаза быстрого сна — REM) эта координация нарушается. При этом развивается парадоксальное дыхание, когда инспираторное сокращение диафрагмы совпадает с экспираторным движением межреберных мышц.

**Интегрированная регуляция дыхания** оказывается значительно сложнее, чем механически понятое взаимодействие дыхательного центра, рецепторов и дыхательной мускулатуры. Каждый из указанных компонентов подвергается влиянию многих факторов (возраст, степень зрелости ребенка, бодрствование или сон, наличие заболеваний и др.).

Повышение  $p_a\text{CO}_2$  ведет к быстрому увеличению объема вдоха (тидалевский объем). При недостаточной компенсации увеличивается и ЧД. Если  $p_a\text{CO}_2$  повышается во сне, запускается реакция пробуждения. В фазу медленного сна

(Non-REM, медленное движение глазных яблок) пробуждение происходит быстро, в фазу REM — медленнее. Относительное увеличение минутного объема дыхания (тидалевский объем, тидалевское пространство) нарастает с возрастом. У взрослых повышение  $p_a\text{CO}_2$  на 1 мм рт.ст. приводит к приросту минутного объема дыхания на 1–2 л/мин. Однако очень быстро развивается адаптация, и у пациентов с ХЗЛ с гиперкапнией дыхание регулируется гипоксией, а не гиперкапнией. Именно поэтому при даче им кислорода и, соответственно, быстром снятии гипоксии возможно развитие выраженной гиповентиляции.

При физиологическом уровне  $p_a\text{CO}_2$  снижение его ниже 50–60 мм рт.ст. у детей и взрослых, так же как и гиперкапния, вызывает повышение минутного объема дыхания. Однако, в противоположность гиперкапнии, минутный объем дыхания повышается не так стремительно. Если одновременно существует и гиперкапния, минутный объем дыхания нарастает существенней и быстрее по времени. Однако у детей, живущих с рождения в условиях гипоксии (пороки сердца синего типа, ХЗЛ, условия высокогорья), эта реакция угнетена. Гипоксия, возникшая во сне, как и гиперкапния, вызывает пробуждение, но у новорожденных и детей грудного возраста реакция пробуждения запаздывает. При длительно существующей гипоксии меняется «архитектоника» сна: фазы Non-REM урежаются, нарастают длительность и частота фаз REM. Сон становится поверхностным, прерывистым, полным кошмаров.

У плодов, недоношенных и новорожденных (особенно незрелых) реакция на гипоксию полностью отличается от таковой у старших детей и взрослых. Снижение  $p_a\text{O}_2$  первоначально приводит, как и у более зрелых субъектов, к повышению минутного объема дыхания. Однако через 1–2 мин включается центральный механизм угнетения дыхания вплоть до апноэ. Одновременно резко падает потребление кислорода тканями, голосовая щель спазмируется, задерживая воздух в легких. И здесь виден механизм целесообразности. В условиях внутриутробного существования гипоксия не может быть исправлена регуляцией собственно дыхания. Дыхательные движения требуют больших энергетических затрат, которые не обеспечиваются сниженной трансплацентарной диффузией кислорода. Однако после рождения, особенно у недоношенных, этот механизм ответа на гипоксию может привести к нарушениям дыхания. У недоношенных детей порог гипоксии, за которым начинается неравномерное дыхание, на 10–20 мм рт.ст. выше, чем у доношенных и взрослых, и достигает 60–70 мм рт.ст.

У детей более старшего возраста и взрослых в качестве реакции на гипоксию развивается физиологическое дыхание под постоянным повышенным давлением на выдохе. Оно проявляется резким глубоким вдохом с медленным выдохом и последующей паузой. Постоянное повышенное давление на выдохе развивается при снижении  $p_a\text{O}_2$  ниже 10 мм рт.ст. независимо от рН крови или  $p_a\text{CO}_2$ . Это — закономерная физиологическая реакция на асфиксию, которая проявляется первичной гипервентиляцией, затем первичным апноэ и постоянным повышенным давлением на выдохе (30–60 мин у новорожденных и 2–3 мин у взрослых). При сохраняющейся глубокой гипоксии развивается терминальное апноэ. Постоянное повышенное давление на выдохе — действенный механизм самооживления, и его нарушение у детей может быть одной из причин внезапной смерти.

На регуляции дыхания сказываются различные фазы сна. В фазу REM  $p_a\text{O}_2$  низкое, дыхание нерегулярное, дыхательные движения, особенно у недоношенных, парадоксальные, паузы в дыхании часты и длительны. ЧД выше, чем в фазу Non-REM, но объем вдоха ниже, поэтому минутный объем дыхания несущественно выше, чем в фазу Non-REM. В фазу REM у недоношенных каждые 2 мин отмечают вздохи, которые призваны возобновить вентиляцию в коллабированных участках легкого. В фазу Non-REM дыхание регулярное, апноэ и парадоксальное движение

наблюдают редко,  $p_aO_2$  выше, чем в фазу REM. В первые 3 мес после рождения частота эпизодов Non-REM сна уменьшается и в дальнейшем остается стабильной на протяжении всей жизни, составляя 40–45% общей длительности сна.

Периодическое дыхание (дыхание Чейна–Стокса) – чередование вдохов и коротких (4–10 с) перерывов в дыхании. Недоношенные проводят 50% своего сна в состоянии периодического дыхания. Его рассматривают как физиологическое дыхание у доношенных новорожденных и детей первых месяцев жизни. У взрослых периодическое дыхание наблюдают во сне при гипоксии. Существует мнение, что периодическое дыхание обусловлено сочетанием высокой чувствительности периферических хеморецепторов и низким содержанием кислорода в легких. Низкое содержание кислорода в легких ведет к периодической активизации хеморецепторов.

**Газообмен** в легких осуществляется за счет разницы парциального давления газов по обе стороны диффузионного барьера. Становление газообмена коррелирует с анатомическим и функциональным развитием легкого. При обструкции периферических бронхов аэрация соответствующей области легкого облегчается дополнительными каналами между альвеолами (коновские поры) и возникновением соустьев между бронхиолами и ацинусами соседних групп за счет открытия стенок альвеол (каналы Ламберта). Коновские поры появляются к 2 годам жизни, ламбертовские каналы – к 7 годам. Отсутствие этих дополнительных каналов у новорожденных и детей грудного и младшего возраста повышает вероятность вентилиционно-перфузионных нарушений. При интерстициальных болезнях легких (ИБЛ) гипоксия никогда не возникает только за счет нарушений диффузионного барьера, альвеолярно-капиллярного блока. Одновременно возникают внутрилегочные шунты и нарушения региональной вентиляции.

Стабильность газообмена во многом обеспечивается сохранением некоторого объема газа в легких после выдоха (до 30 мл/кг массы тела). Этот объем называют функциональной остаточной емкостью, он служит резервуаром кислорода, препятствующим десатурации крови в экспировавшем легком. У детей старшего возраста и взрослых объем воздуха, сохраняющегося в легких после выдоха, поддерживается равновесием между эластичностью легких и стабильностью грудной клетки. Указанный объем воздуха достигает 29–40% общего объема легкого в положении лежа и 50% – в положении стоя. У новорожденных оксификация костей не завершена, стабильность грудной клетки низкая. В то же время ретракционная сила легких при пересчете на единицу объема близка к таковой у взрослых. При расчете теоретически ожидаемого в этих условиях остаточного объема легких он должен составлять у новорожденных всего 10% общей емкости легких. Такой объем при каждом выдохе создавал бы для новорожденного реальную опасность тяжелой гипоксии. В действительности объем воздуха в легких после выдоха составляет у новорожденных 40% общей емкости легких (30 мл/кг массы тела), хотя у недоношенных объем существенно ниже. Сохранение у новорожденных большого объема воздуха, играющего роль буфера, достигается сокращением голосовых складок с торможением выдоха (включается механизм дыхания под постоянным положительным давлением) и ранней активацией дыхательной мускулатуры. Все это уравнивает нестабильность грудной клетки. Однако всякое угнетение ЦНС (незрелость, тяжелое заболевание, наркоз) ведет к нарушению описанного компенсаторного механизма и повышению вероятности гипоксии.

Далеко не весь объем вдоха участвует в газообмене. Часть ингалированного воздуха попадает в анатомическое мертвое пространство: отделы легкого, не имеющие альвеолярного эпителия. Другая часть объема вдоха попадает в неперфузируемые альвеолы (альвеолярное мертвое пространство). Альвеолярное мертвое пространство вместе с анатомическим мертвым пространством образуют физиологическое

мертвое пространство. Наконец, только оставшаяся часть ингалированного воздуха достигает перфузируемых альвеол и участвует в газообмене. Физиологическое мертвое пространство достигает 41–43% объема ингалированного воздуха (тидалевского объема). При остром РДС, рестриктивных заболеваниях легких, РДСН доля физиологического мертвого пространства составляет 70% и более от тидалевского объема.

Нормальный процесс вдоха-выдоха использует средние легочные объемы, не достигая ни остаточного объема, ни общей емкости легких. Остаточный объем — объем газа в легких в конце максимального выдоха. Общая емкость легких — объем газа в легких в конце максимального вдоха. Жизненная емкость — разница между общей емкостью и остаточным объемом.

Следующий этап газообмена — перфузия альвеол, осуществляется через артерии легких, распространяющиеся вдоль бронхиального дерева и продолжающиеся в преацинарные артерии. Существуют артерии, обеспечивающие дополнительную перфузию артерий и не распространяющиеся по бронхиальному дереву. Они предназначены для коллатерального кровообращения. Кроме того, 1% минутного объема сердца поступает к легким через бронхиальные ветви аорты. Между бронхиальными и легочными артериями существуют анастомозы: аорто-пульмональные коллатерали. В норме кровотоков через них минимален, клиническое значение они приобретают при врожденных пороках, затрудняя их коррекцию. У взрослых мышечные артерии простираются до субплевральных областей, у новорожденных они кончаются на уровне терминальных бронхиол и не достигают регионов газообмена. Физиологическое соответствие вентиляции и кровотока поддерживается анатомическими механизмами и локальным сокращением легочных сосудов в плохо вентилируемых участках. За счет открытия сосудов в прежде плохо вентилируемых участках кровотоков в легком возрастает в 4,5–5,5 раз. Однако, если сосуд начинает функционировать в плохо вентилируемом участке, то есть физиологическая вазоконстрикция терпит крах, кровь, возвращающаяся из этих участков, не оксигенирована. Возникает внутрилегочный шунт с гипоксией. Нарушения соответствия вентиляции и перфузии имеют особое значение для развития гипоксемии у детей, в то время как у взрослых в качестве причин гипоксии преобладают нарушения диффузии.

У новорожденного артериальное напряжение кислорода значительно ниже, чем у взрослого, то есть альвеолярно-капиллярный градиент по кислороду повышен. Это объясняют право-левым шунтом, дис- и ателектазами не успевшего еще адаптироваться легкого. Оксигенация достигает показателей взрослого только к 7-му году жизни.

#### СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Backer Ch., Alvira C. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration // *Curr. Opin. Ped.* 2014. Vol. 26, N 3. P. 306–314.
2. Carlson B. Fetal period and birth. In: *Human embryology and developmental biology*. 5<sup>th</sup> ed. Saunders. 2014. P. 453–472.
3. Celebi M., Alan S., Kahvecioglu D. et al. Impact of Prophylactic Continuous Positive Airway Pressure on Transient Tachypnea of the Newborn and Neonatal Intensive Care Admission in Newborns Delivered by Elective Cesarean Section. See comment in PubMed Commons below // *Am. J. Perinatol.* 2016. Vol. 33, N 1. P. 99–106.
4. Fraga M., Guttenberg S. Lung development. In: *Avery's diseases of the newborn*. 9<sup>th</sup> ed. // Saunders. 2012. P. 571–583.
5. Herriges M., Morrissey E. Lung development orchestrating the generation and regeneration of complex organ // *Development*. 2014. N 141. P. 502–513.
6. Kendy and Cherrick disorders of the respiratory tract in children. 9<sup>th</sup> ed., 2018. 1232 p.

7. Leslie M., Wick M. Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach a volume in the pattern recognition series. 2<sup>nd</sup> ed., 3<sup>rd</sup> ed., 2017. 848 p.
8. Motoyama E., Funder J. Respiratory Physiology in infants and children. In: Smith's anesthesia for infants and children. 8<sup>th</sup> ed. Mosby. 2011. P. 22–79.
9. Orgeig S., Morrison J., Daniels Ch. Prenatal development of the pulmonary surfactant system and the influence of hypoxia // *Resp. Physiol & Neurobiology*. 2011. Vol. 178, N 1. P. 129–145.
10. Pokin R., Abman St., Rowitch D. et al. Fetal and neonatal physiology. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier. 2017. 1028 p.
11. Smith L., McKay K., Asperen et al. Normal development of the lung and premature birth // *Ped. Resp. Reviews*. 2010. Vol. 11, N 3. P. 135–142.
12. Subramanian S. Transient Tachypnea of the Newborn. Updated: 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/976914-overview>
13. Stocks J., Hislop A., Sonappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease // *The Lancet Resp. Med*. 2013. Vol. 1, N 9. P. 728–742.
14. Yurdakok M., Ozek E. Transient tachypnea of the newborn: the treatment strategies // *Curr. Pharm. Des*. 2012. Vol. 18, N 21. P. 3046–3049.