

Глава 1

Эмбриология

А.В. Подкаменев, Ю.А. Козлов, А.В. Павлов

Chapter 1 EMBRYOLOGY

A.V. Podkatenev, Y.A. Kozlov, A.V. Pavlov

1.1. ВВЕДЕНИЕ

Развитие ЖКТ проходит три основных этапа:

- 1) формирование кишечной трубки в период бластогенеза;
- 2) дифференцировка специфических отделов ЖКТ и желез внутренней секреции в период органогенеза;
- 3) формирование органоспецифических тканей и клеток в период гистогенеза.

Первые два этапа происходят в эмбриональный период. Они начинаются с момента оплодотворения и заканчиваются к 56-му постконцептуальному дню (8-я неделя внутриутробной жизни). В этот период, по сравнению с другими этапами развития, эмбрион наиболее чувствителен к воздействию различных тератогенных факторов. Базовые этапы развития ЖКТ в первые 10 нед развития представлены в табл. 1.1, а примеры врожденных аномалий — в табл. 1.2.

Таблица 1.1. Развитие желудочно-кишечного тракта в первые 10 нед гестации (взято из: Huff D.S. Developmental anatomy and anomalies of the gastrointestinal tract, with involvement in major malformative syndromes. In: Russo P., Ruchelli E., Piccoli D., eds. Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. — New York: Springer; 2004: 3–37)

Признак	Эмбрион, неделя								Плод, неделя	
	бластогенез				органогенез				9	10
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Двухслойный диск; энтодерма	X									
Желточный мешок; стебель желточного мешка		X								
Трехслойный диск			X							
Раннее моделирование ЖКТ			X							
Передняя, средняя и задняя кишка; респираторный и печеночные зачатки				X						
Цилиндрический эмбрион; трубчатая структура ЖКТ; пуповина					X					
Начало этапа ротации						X				
Ремоделирование, рост, гистогенез; формирование ануса							X	X	X	X
Возвращение кишечника в брюшную полость; окончательная ротация и фиксация										X
Половая дифференцировка промежности										X

Таблица 1.2. Примеры аномалий желудочно-кишечного тракта, возникающих в разные периоды развития (взято из: Huff D.S. Developmental anatomy and anomalies of the gastrointestinal tract, with involvement in major malformative syndromes. In: Russo P., Ruchelli E., Piccoli D., eds. Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. — New York: Springer; 2004: 3–37)

Период развития	Возраст, недели	Этапы развития	Врожденные аномалии
Эмбрион			
Ранний бластогенез	1–2	Базовое моделирование: формирование дорзовентральной и ростокаудальной осей	Летальные для эмбриона: пустой хорионический мешок и общая дезорганизация роста эмбриона
Поздний бластогенез	3–4	Формирование срединных зон; висцеральный situs; индукция энтодермального зачатка; раннее моделирование ЖКТ	Летальные для эмбриона: пустой хорионический мешок и общая дезорганизация роста эмбриона. Тяжелые ВПР (врожденные пороки развития) ЖКТ вследствие нарушения развития эмбриона. Не обязательно летальные
Органогенез	5–8	Дифференцировка энтодермального зачатка на специфические области ЖКТ; гистогенез	Изолированные аномалии ЖКТ
Плод			
	9–10	Возвращение кишечника в брюшную полость. Окончательная ротация. Фиксация. Половая дифференцировка промежности	Аномалии ротации и фиксации кишечника. Нарушение развития и деформации кишечника
	11–34	Гистогенез. Рост	

1.1.1. Бластогенез

Бластогенез — это период от зачатия до 28-го дня гестации. В этот промежуток времени устанавливается билатеральная симметрия, дорсовентральная ориентация, происходит формирование переднезадней оси эмбриона и в дальнейшем, в результате гаструляции, процесса морфогенетических изменений, сопровождающихся размножением, ростом, направленным перемещением и дифференцировкой клеток. Эмбриональный диск становится 3-слойным и дает начало трем зародышевым слоям: эктодерме, мезодерме и энтодерме.

Различные составляющие ЖКТ млекопитающих формируются из всех перечисленных слоев: эпителиальная выстилка из энтодермы, мышечные элементы из мезодермы, а нейроны кишечной нервной системы — из эктодермы.

Одновременно на 3–4-й неделях развития проходит цефалокаудальное и латеральное складкообразование (сворачивание), что объединяет энто-, мезо- и эктодермальные слои с соответствующими слоями на противоположной стороне диска, в результате чего формируется кишечная трубка. На этом этапе примитивную кишку можно разделить на три основных сегмента: краниально расположенную переднюю кишку; среднюю кишку, открывающуюся в желточный мешок посредством желточного протока, и заднюю кишку. В последующем каждый из указанных сегментов дает начало специализированным отделам ЖКТ, а также их производным: легким, печени и поджелудочной железе (ПЖ). Кровоснабжение примитивной кишки осуществляется за счет артерий желточного мешка.

Производные передней кишки:

- полость рта;
- пищевод;
- желудок;
- проксимальная часть двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Производные средней кишки:

- дистальная часть ДПК;
- тощая кишка;
- подвздошная кишка;
- слепая кишка;
- червеобразный отросток;
- восходящий отдел толстой кишки;
- 2/3 правого отдела поперечно-ободочной кишки.

Производные задней кишки:

- 1/3 левого отдела поперечно-ободочной кишки;
- нисходящий отдел толстой кишки;
- сигмовидная кишка;
- прямая кишка;
- клоакальная мембрана.

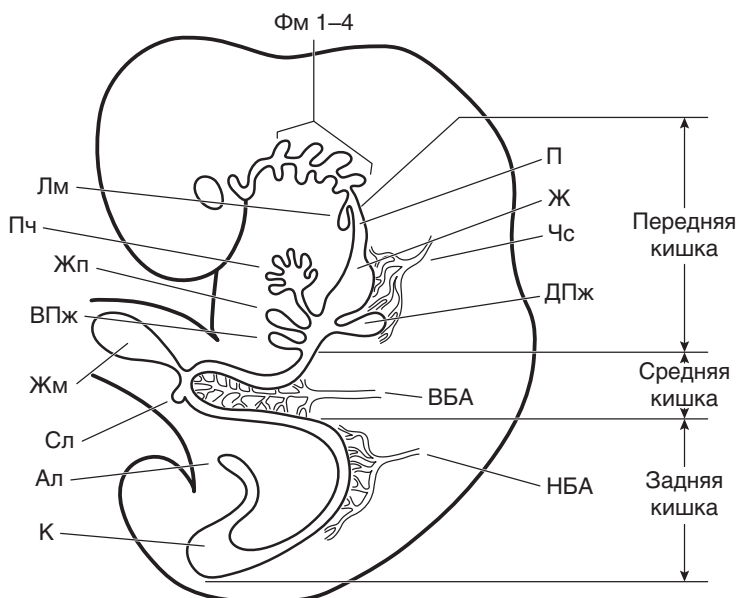


Рис. 1.1. Схема органогенеза. Фм 1–4 — фарингеальные зачатки 1–4; Ж — желудок; П — пищевод; Чс — чревный ствол; ДПж — дорсальный панкреатический зачаток; ВБА — верхняя брыжеечная артерия; НБА — нижняя брыжеечная артерия; К — клоака; Ал — аллантаис; Сл — слепотолстокишечный зачаток; Жм — желточный мешок; ВПж — вентральный панкреатический зачаток; Жп — желчный пузырь; Пч — печень; Лм — легочный мешочек (взято из: Ronald W. Dudek. High-Yield Embriology. Fifth edition. — Lippincott Williams & Wilkins, 2014)

1.1.2. Органогенез

Органогенез — период внутриутробного развития с 29-го по 56-й день (с 5-й по 8-ю неделю), в течение которого происходят дальнейшее формирование и дифференцировка отделов ЖКТ, возникших на этапе бластогенеза (Huff D., 2015). Абдоминальная часть передней кишки подразделяется на пищевод, желудок и проксимальный отдел ДПК. Печеночный дивертикул возникает из проксимальной части ДПК, его краниальная порция выпячивается в поперечную перегородку (*transverse septum*) — предшественник диафрагмы, с последующим формированием ткани печени из окружающей мезодермы, а каудальная часть печеночного дивертикула дает начало желчному пузырю и внепеченочным желчным протокам. Дорсальные и вентральные панкреатические зачатки так же возникают из проксимального отдела ДПК (рис. 1.1).

1.1.2.1. Печень

1. Энтодермальный слой передней кишки формирует выпячивание (печеночный дивертикул) в окружающую мезодерму поперечной перегородки.

2. Тяжи гепатобластов (*hepatic cords*) из печеночного дивертикула прорастают в мезодерму поперечной перегородки (рис. 1.2).

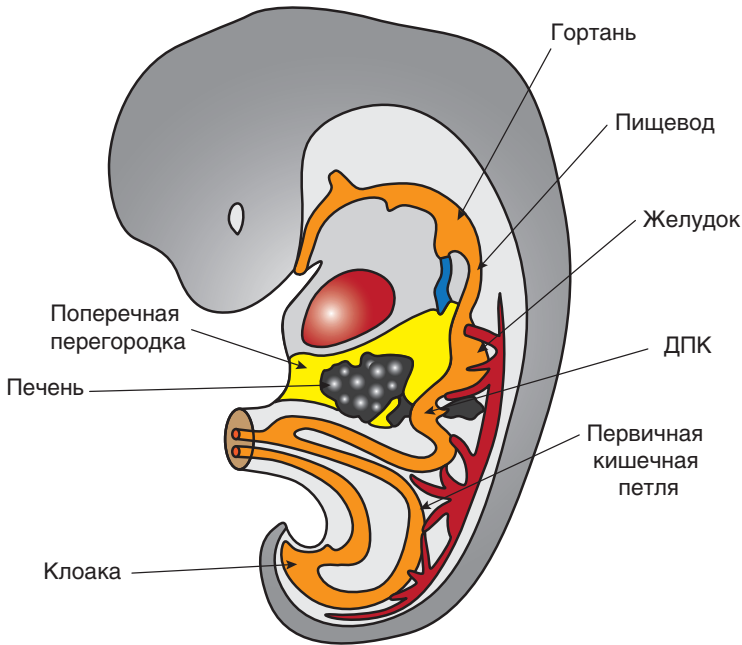


Рис. 1.2. Вид 5-мм эмбриона (приблизительно 32-й день гестации). Эпителиальные печеночные тяжи penetрируют мезенхиму поперечной перегородки

3. Организация гепатобластов вокруг вен желточного мешка и пупочных вен с последующим формированием печеночных синусоидов (*hepatic sinusoids*).

4. Выпячивание печени в брюшную полость, что приводит к растяжению поперечной перегородки и формированию вентральной брыжейки, включающей серповидную связку и малый сальник.

5. В состав серповидной связки входит венозный проток, который регрессирует после рождения и формирует *ligamentum teres*.

6. Малый сальник можно разделить на печеночно-желудочную связку (*hepatogastric ligament*) и печеночно-дуоденальную связку (*hepatoduodenal ligament*). Печеночно-дуоденальная связка содержит желчный проток, воротную вену и печеночную артерию.

1.1.2.2. Желчный пузырь и желчные протоки

1. Желчный проток формируется в результате выпячивания боковой стенки соединения между печеночным дивертикулом и передней кишкой.

2. Вырост (выпячивание) из желчного протока дает начало зачатку желчного пузыря и пузырному протоку.

1.1.2.3. Поджелудочная железа

1. Вентральный и дорзальный панкреатические зачатки являются выпячиваниями энтодермы передней кишки.

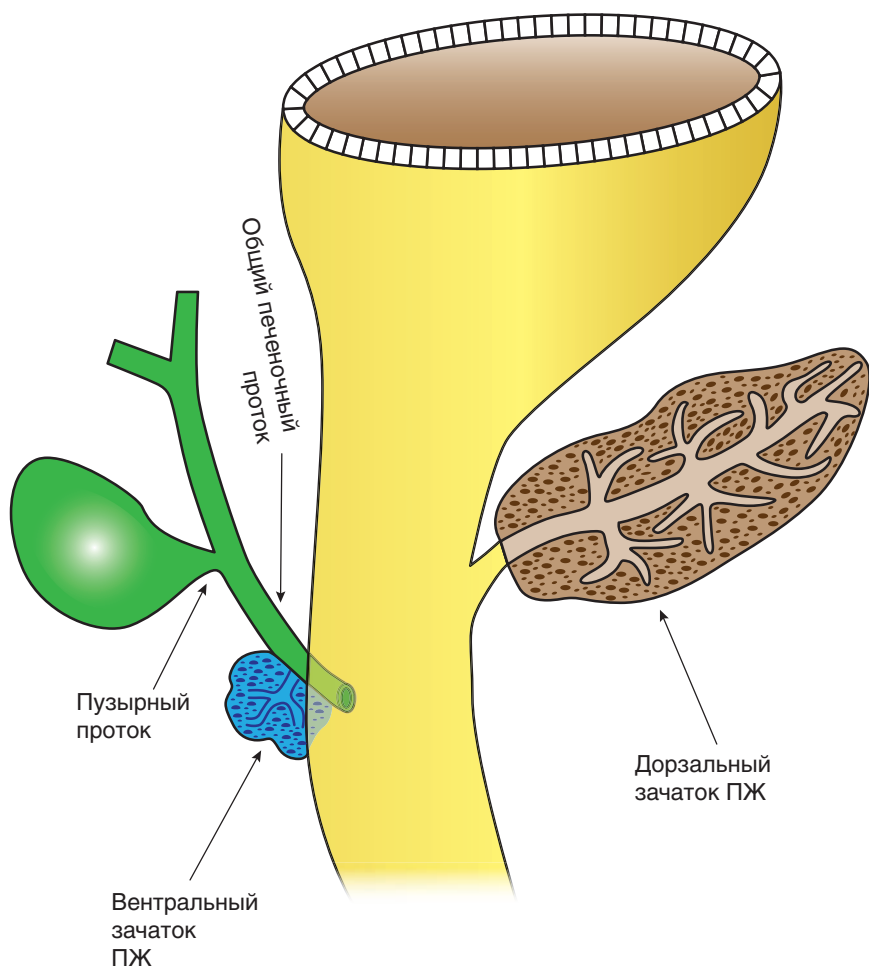


Рис. 1.3. Вид 7-мм эмбриона (приблизительно 35-й день гестации). Первоначально вентральный зачаток поджелудочной железы находится близко к зачатку печени, но позже он перемещается вокруг двенадцатиперстной кишки кзади и соединяется с дорзальным зачатком поджелудочной железы

2. Внутри обоих панкреатических зачатков формируются энтодермальные каналцы, окруженные мезодермой, которые при делении формируют ацинарные клетки и протоки (*exocrine pancreas*).

3. Изолированная группа энтодермальных клеток отпочковывается от каналцев и накапливается в пределах мезодермы, формируя панкреатические островки Langerhans (*pancreatic islets*).

4. Вследствие ротации ДПК на 90° вентральный зачаток разворачивается кзади и сливается с дорзальным панкреатическим зачатком, формируя целостную ПЖ.

5. Вентральный панкреатический зачаток формирует крючковидный отросток и часть головки ПЖ.

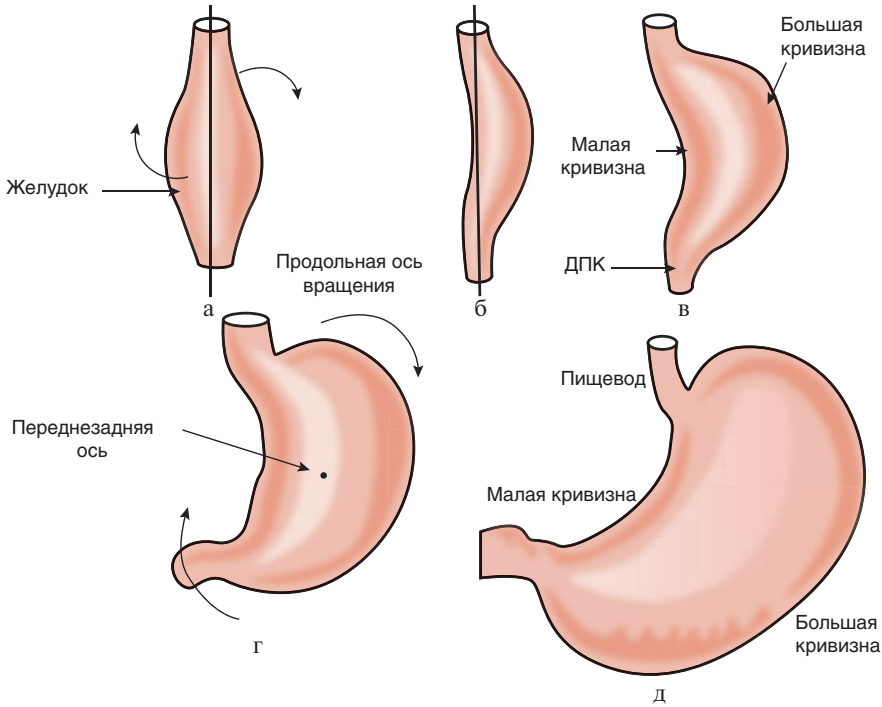


Рис. 1.4. Ротация желудка вокруг длинной оси (а–б–в) и вокруг переднезадней оси тела (г–д)

6. Дорзальный зачаток формирует оставшуюся часть головки, тела и хвост ПЖ.

7. Панкреатический проток образуется вследствие слияния дистальных 2/3 дорзального панкреатического протока (1/3 — регрессирует) и вентрального панкреатического протока (рис. 1.3).

1.1.2.4. Желудок

Формирование желудка начинается с 4-й недели гестации, когда определяется незначительное веретенообразное расширение каудальной части передней кишки (первичный или примордиальный желудок). Рост и расширение желудка происходят в вентродорзальном направлении (рис. 1.4).

Задняя часть желудка растет быстрее, чем вентральная. Эта зона быстрого роста обозначает большую кривизну желудка. Последующая ротация желудка на 90° по часовой стрелке (краниокаудальная ось) на 7-й неделе, сопровождаемая фиксацией второй части ДПК к дорзальной стенке эмбриона, приводит к формированию малого сальника. Однако затем происходит вращение вокруг переднезадней оси так, что привратник и начальная часть ДПК перемещаются вправо и вверх, а кардиальная часть — влево и вниз. Данные антенатального ультразвукового контроля показали, что желудок продолжает свой рост в линейном направлении с 13-й по 39-ю неделю гестации.

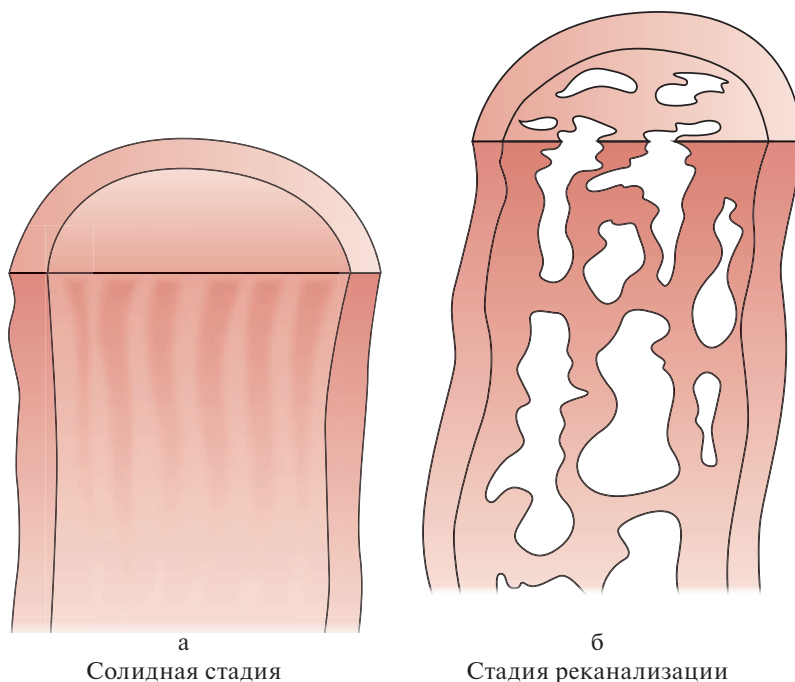


Рис. 1.5. Вид верхней порции двенадцатиперстной кишки до (а) и после (б) реканализации

1.1.2.5. Двенадцатиперстная кишка

Проксимальная часть ДПК развивается из каудального отдела передней кишки, а дистальная часть ДПК образуется из краниальной части средней кишки. Слияние проксимального и дистального отделов ДПК находится сразу ниже устья общего желчного протока (Dudek R., 2014). В течение 2-го месяца внутриутробного развития просвет ДПК облитерируется в результате пролиферации клеток, происходящих из ее стенки. Однако вскоре после этого возникает реканализация данного органа. Нарушение процесса восстановления просвета верхней порции ДПК может привести к ее атрезии (рис. 1.5).

Существует мнение о том, что реорганизация энтодермального эпителия вследствие удлинения кишечной трубки, а не эпителиальная пролиферация, как прежде считалось, является причиной временной окклюзии просвета кишки к концу 6-й недели гестации (Matsumoto A., 2002). Нарушение этапа реканализации может приводить к стенозам и различным формам удвоения ЖКТ.

1.1.2.6. Средняя кишка

У эмбриона, имеющего длину около 5 мм, средняя кишка подвешивается на короткой брыжейке, исходящей из задней стенки брюшной полости, и соединяется с желточным мешком через желточный стебель или омфаломезентериальный проток (*vitelline duct*). У 2–4% детей впоследствии этот проток

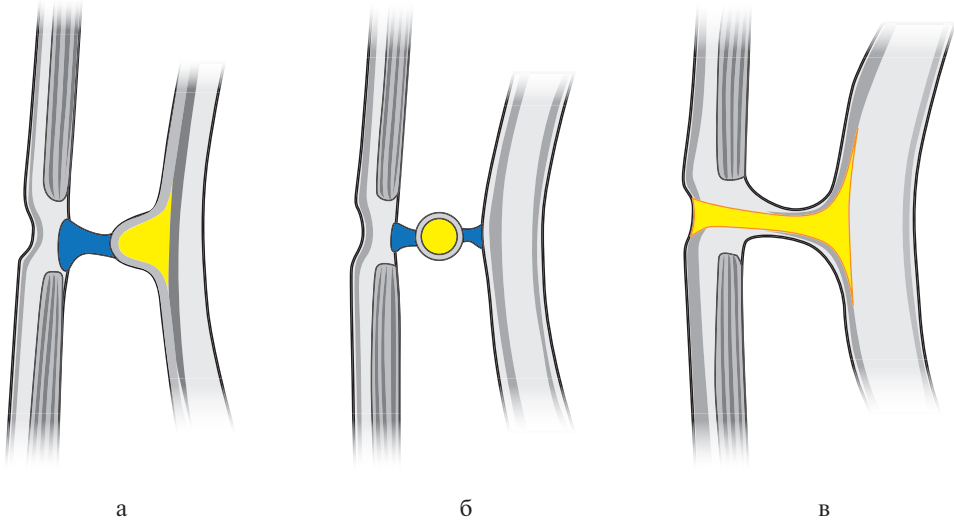


Рис. 1.6. Остатки омфаломезентериального протока: а – дивертикул Меккеля, б – энтерокиста, в – кишечная фистула

персистирует и формирует различные варианты заболеваний: ДМ, энтерокисту, пупочную кишечную фистулу (рис. 1.6).

Развитие средней кишки характеризуется быстрой элонгацией кишечной трубки и брыжейки в результате образования первичной кишечной петли. На вершине эта петля имеет сообщение с желточным мешком через желточный проток. Из краниальной части кишечной петли развиваются дистальная часть ДПК, тощая кишка и проксимальная порция подвздошной кишки. Кaudальная часть дает начало дистальной порции подвздошной кишки, слепой кишке, восходящей кишке и проксимальным 2/3 поперечно-ободочной кишки (рис. 1.7).

Атрезии и стенозы кишечника могут наблюдаться вдоль всей кишечной трубки. Но если причиной атрезии верхней части ДПК (передняя кишка) является нарушение процесса реканализации ее просвета, то источником атрезий сегментов, происходящих из средней кишки, становится «сосудистая катастрофа», которая возникает в результате нарушения мезентериального кровотока, приводя к формированию некроза и последующего дефекта кишечной трубки.

«Сосудистая катастрофа» в период внутриутробного развития может быть вызвана артериальным тромбозом, обусловленным заворотом, инвагинацией, ущемлением петель кишки и прочими процессами.

1.1.2.6.1. Ротация и физиологическая грыжа средней кишки

Последующее развитие и рост средней кишки включают в себя ее ротацию против часовой стрелки на 270° . J. Frazer и R. Robbins (1915) первыми описали ротацию и фиксацию кишечника, подразделяя этот процесс на три стадии. Первая стадия — период выпячивания средней кишки, проис-

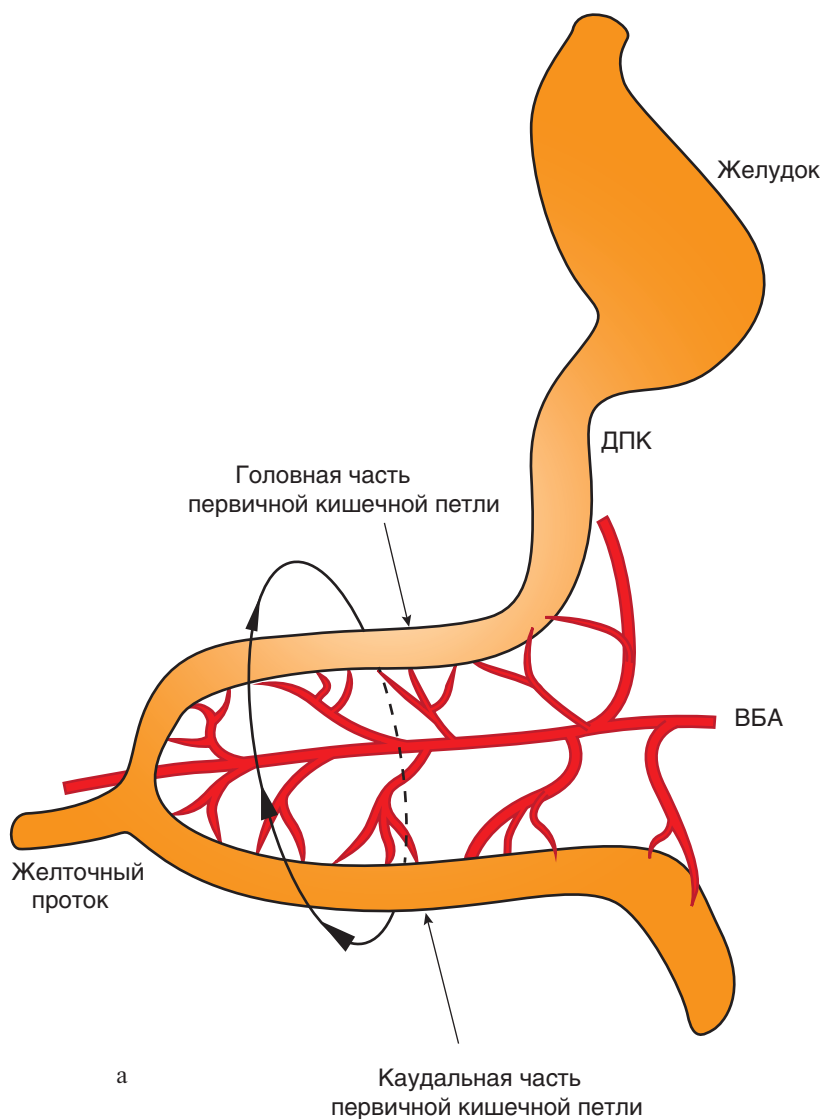


Рис. 1.7. Первичная кишечная петля до ротации (латеральный вид). ВБА формирует ось этой петли (а)

ходящая с 5-й по 10-ю неделю; вторая стадия — возвращение средней кишки в брюшную полость в срок 10–11 нед и третья стадия — фиксация кишки, заканчивающаяся в ранние сроки после рождения. Большинство исследователей используют эти стадии и этапы, составляющие 90° ротации, в описании эмбриологии кишечной трубки.

Средняя кишка посредством желточного протока и верхней брыжеечной артерии (ВБА) делится на краниальный отдел — преартериальный, и каудальный — постартериальный отдел. Краниальный отдел средней кишки

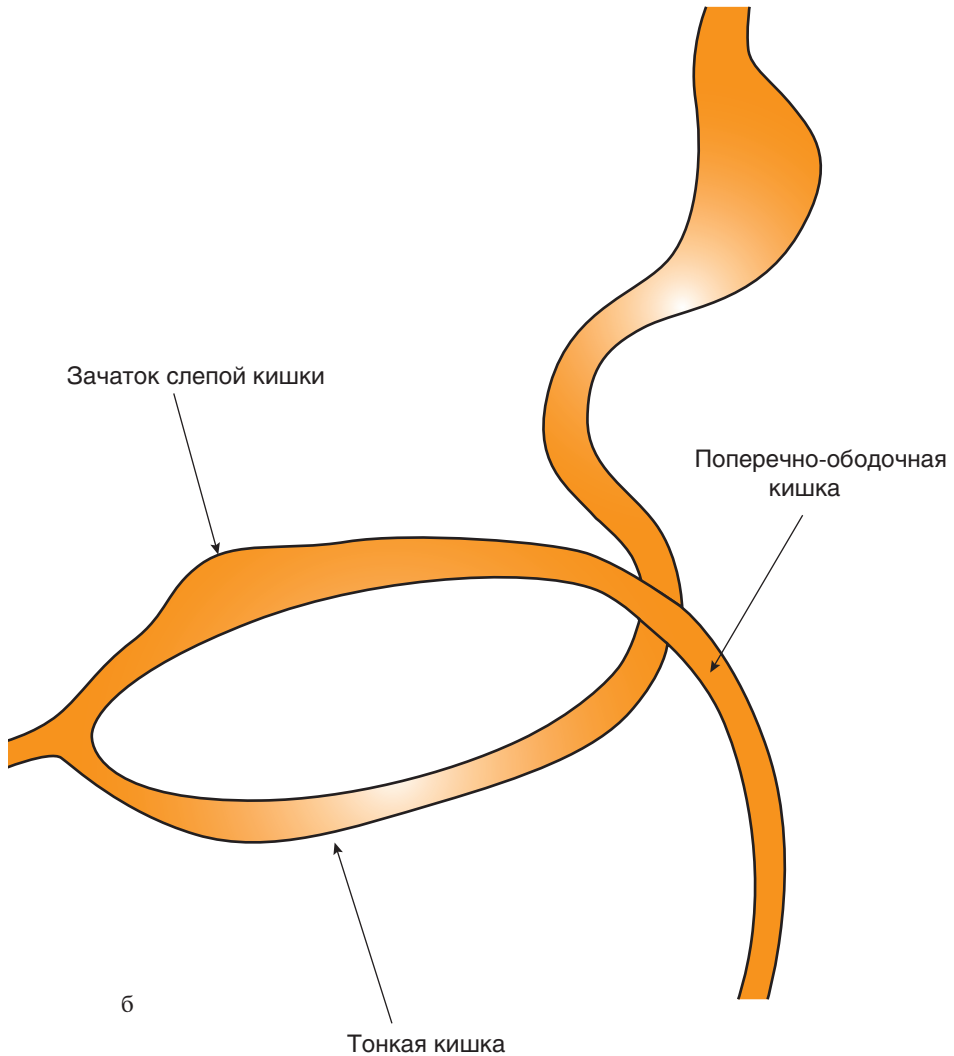


Рис. 1.7. Окончание. Первичная кишечная петля после ротации на 180° против часовой стрелки. Поперечно-ободочная кишка пересекает ДПК спереди (б)

формирует дистальную часть ДПК, тощую кишку и проксимальный отдел подвздошной кишки. Каудальный формирует дистальный отдел подвздошной кишки, слепую кишку, червеобразный отросток, восходящую кишку и $2/3$ поперечно-ободочной кишки.

Удлинение и рост средней кишки происходят непропорционально росту эмбриона (Strouse P., 2004; Melvin S., 2012). На 6-й неделе гестации возникает выпячивание средней кишки в стебель желточного мешка. На этом этапе происходит ротация кишки на 90° против часовой стрелки, вокруг ВБА.

В результате краниальный отдел средней кишки (дуоденоеюнальная петля) опускается вниз и вправо от ВБА (рис. 1.8–1.11), а каудальный отдел средней кишки (слепотолстокишечная петля) движется вверх и влево по отношению к ВБА (рис. 1.12–1.15). В период с 6-й по 10-ю неделю гестации сохраняется физиологическое выпячивание средней кишки. Последующее удлинение средней кишки происходит в основном за счет ее краниального отдела. Параллельно этому процессу идет дополнительная ротация дуоденоеюнальной петли на 90° против часовой стрелки. Диспропорциональное удлинение проксимального отдела тонкой кишки изменяет положение толстой кишки, хотя в этот период не происходит ротации слепотолстокишечной петли. К 10-й неделе слепая кишка хорошо определяется и формируется слепокишечный дивертикул (аппендикс).

На 10-й неделе внутриутробного развития начинается процесс возвращения кишечной трубки назад в брюшную полость. Краниальный отдел средней кишки возвращается первым, проходя окончательную ротацию на 90° против часовой стрелки, в результате чего дистальный отдел ДПК проходит ниже и позади ВБА и затем направляется вверх и налево, формируя окончательную С-образную петлю, характерную для ДПК.

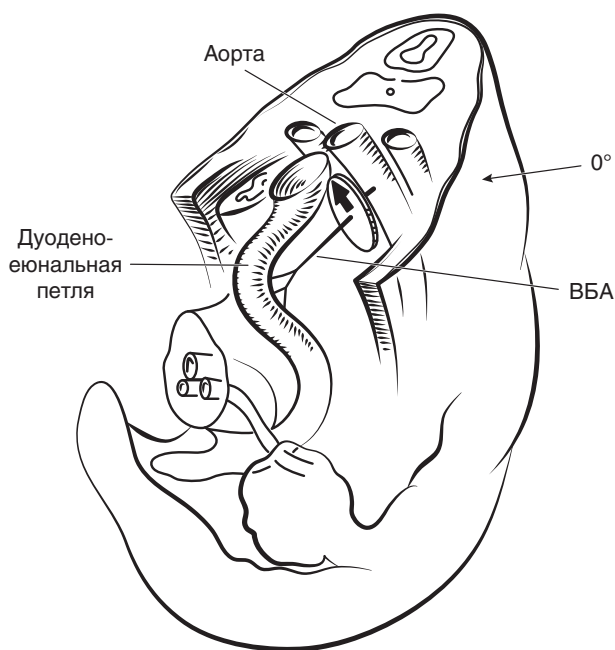


Рис. 1.8. Ротация дуоденоеюнальной петли. Стартовое положение средней кишки или ротация на 0° дуоденоеюнальной петли (взято из: Dassinger M., Smith S. Disorders of Intestinal Rotation and Fixation. In: Coran A., ed. Pediatric Surgery. 7th Edition. — Philadelphia: Elsevier&Saunders, 2012. — P. 1111–1127)