

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической физиологии
Кафедра педиатрии
Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ

Учебно-методическое пособие
для студентов 3–5 курсов всех факультетов
медицинских вузов

Гомель
ГомГМУ
2012

УДК616-092:618.33(072)

ББК 57.12я7

П 20

Авторы:

*И. А. Атаманенко, О. А. Румянцева, Ж. П. Кравчук,
Н. Г. Мальцева, Л. В. Кривицкая*

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии
Гомельского государственного медицинского университета

И. Л. Кравцова;

кандидат медицинских наук,
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии

Т. Н. Захаренкова

Патофизиология внутриутробного периода развития: учеб.-метод.
П 20 пособие для студентов 3–5 курсов всех факультетов медицинских
вузов / И. А. Атаманенко [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — 20 с.
ISBN 978-985-506-512-9

Учебно-методическое пособие написано в соответствии с типовой учебной программой для вузов по специальности «Лечебное дело», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 7 июля 2009 года, и типовой учебной программой для вузов по специальности «Медико-диагностическое дело», утвержденной Министерством образования Республики Беларусь 13 июля 2010 года. Данное пособие облегчает подготовку студентов к практическому занятию по теме «Роль наследственности в патологии. Патофизиология врожденных пороков развития» и рекомендуется в качестве дополнительного материала для наиболее полного усвоения темы.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 2012 г., протокол №.

УДК616-092:618.33(072)

ББК 57.12я7

ISBN 978-985-506-512-9

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2012

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ЗВУР — задержка внутриутробного развития
- МГК — медико-генетическое консультирование
- ФАС — фетальный алкогольный синдром
- ВПР — врожденные пороки развития
- АФП — альфа-фетопротеин

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная патология, вызванная нарушениями развития плода, наблюдается приблизительно у 2 % новорожденных и является наиболее частой причиной неонатальной смертности и заболеваемости. По данным ряда авторов, врожденные пороки развития (ВПР) обнаружены у 25,6 % детей, умерших в перинатальном периоде, 18 % — среди мертворожденных. По заключению XXIX сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения, в развитых странах в заболеваемости и смертности детей врожденные пороки развития занимают большую долю, чем инфекционные болезни. Выявление в каждом конкретном случае причины порока развития позволит уменьшить риск повторного рождения ребенка с аналогичным пороком. Для осуществления эффективных профилактических мероприятий будущему врачу необходимо знание условий, способствующих возникновению этой патологии и механизмов ее развития.

В данном учебно-методическом пособии доступно и широко изложены вопросы об этиологии внутриутробных повреждений, их виды, условия и сроки возникновения; особенностях действия основных факторов, оказывающих патогенное влияние на материнский организм, эмбрион и плод; общих закономерностях и механизмах развития патологических процессов у эмбриона и плода. Знакомит студентов с существующими подходами к диагностике нарушенных функций плода, а также с профилактикой внутриутробных повреждений.

1. ПОНЯТИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ. ГАМЕТОПАТИИ, БЛАСТОПАТИИ, ЭМБРИОПАТИИ И ФЕТОПАТИИ

Частота врожденной и наследственной патологии в популяции составляет в среднем 5 % от числа новорожденных. Моногенные заболевания встречаются у 5–14 детей на 1000 новорожденных, хромосомные болезни — у 4–7, врожденные пороки развития — у 19–20. В структуре перинатальной смертности и заболеваемости детей врожденная и наследственная патология занимает 2–3 место.

Понятие «пренатальная (антенатальная) патология» включает в себя все патологические процессы и состояния человеческого зародыша от момента оплодотворения и до рождения ребенка. Пренатальный период человека исчисляется 280 днями, или 40 неделями, после чего наступают роды.

Антенатальный период начинается с момента образования зиготы и заканчивается началом родов. С онтогенетической точки зрения антенатальный период целесообразно делить на эмбриональный (от момента об-

разования зиготы до 12 нед.), ранний фетальный (от начала 12-й до 29-й нед. внутриутробного развития) и поздний фетальный (от 29-й нед. до родов).

При воздействии неблагоприятных факторов на плод в раннем фетальном периоде происходит уменьшение массы органов и тканей плода, а также гипоплазия плаценты. Для данного периода типичным клиническим проявлением внутриутробных заболеваний является симметричная форма задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) и выраженная недостаточность маточно-плацентарного кровообращения. В позднем фетальном периоде — нарушение процессов морфофункционального созревания плода. Хроническая недостаточность маточно-плацентарного кровообращения сопровождается развитием асимметричной формы ЗВУР, хронической внутриматочной гипоксии плода, иммунные и инфекционные факторы вызывают острые врожденные заболевания — гемолитическая болезнь плода и новорожденного, гепатиты, пневмонии, миокардиты, энцефалиты и др.

Типичными проявлениями антенатальной патологии являются врожденные пороки развития — грубые анатомические изменения органа и тканей (или системы органов), приводящие к расстройствам функции.

В зависимости от сроков возникновения внутриутробной патологии различают следующие ее формы: гаметопатии и киматопатии (бластопатии, эмбриопатии, фетопатии).

Гаметопатии

Понятие «гаметопатии» охватывает все виды повреждений мужской и женской гаметы (яйцеклетки и сперматозоида), возникающие во время ово- и сперматогенеза до оплодотворения. Гаметопатии обусловлены, главным образом, мутациями. В зависимости от того, в каких структурах наследственного аппарата гаметы произошла мутация возможно развитие различных мутаций: генных, хромосомных или геномных.

Гаметы являются носителями генов, унаследованных ими от родителей и от всех отдаленных предков. Тяжелые повреждения гамет могут вести к их гибели, развитию бесплодия и самопроизвольных аборт. Гамета с дефектом гена или генов может стать источником наследственных ВПР.

Бластопатии

Патология бластогенеза ограничивается первыми 15 сутками после оплодотворения. К основным конечным результатам бластопатий относятся:

— *пустые зародышевые мешки* (они образуются вследствие аплазии или ранней гибели эмбриобласта с последующей его резорбцией);

— *гипоплазия и аплазия внезародышевых органов* (амниона, амниотической ножки, желточного мешка);

— *двойниковые пороки развития* (симметричные и асимметричные, то есть полностью или частично не разделившиеся близнецы);

— *внематочная или эктопическая беременность* (имплантация оплодотворенного яйца в яичнике, маточной трубе, рудиментарном роге матки и у внутреннего зева матки) или нарушение глубины имплантации (поверхностная, необычно глубокая).

Причиной blastopatий чаще всего являются хромосомные аберрации в сочетании с влиянием среды (например, эндокринные, сердечно-сосудистые заболевания матери, гипоксия и др.).

Патология развития всего эмбриона представляет собой общие нарушения, в большинстве случаев не совместимые с жизнью. Большая часть зародышей, поврежденных в результате blastopatий, элиминируется путем спонтанных аборт, причем элиминация, как правило, происходит не в момент повреждения зародыша или даже его гибели, а несколько позднее, обычно через 3–4 недели.

Двойниковые пороки встречаются в виде сросшейся двойни. Если сросшаяся двойня состоит из равных симметрично развитых компонентов, она называется диплопагусом (от греч. *diplos* — «двойной», *pagus* — «соединять»); если же она состоит из асимметрично развитых компонентов — гетеропагусом (от греч. *heteros* — «другой»), при этом недоразвитый близнец, находящийся в зависимости от другого, развитого, получил название паразита. При сращении в области головы называют такой порок краниопагусом, в области груди — торокопагусом, в области таза — ишиопагусом и др. Двойниковые пороки сочетаются с нежизнеспособностью. В редких случаях описана значительная продолжительность жизни таких близнецов до зрелого возраста. В легких случаях сращений только мягких тканей возможна хирургическая коррекция.

Эмбриопатии

Все виды патологии эмбриона (с 16 по 75 день беременности), индуцированные воздействием повреждающих факторов, называют эмбриопатиями. Эмбриопатии характеризуются нарушениями формирования органов, которые в конечном счете заканчиваются или гибелью эмбриона или врожденными пороками развития. Под термином «врожденный порок развития» следует понимать стойкие морфологические изменения органа или всего организма, возникающие внутриутробно, выходящие за пределы их возможного строения и приводящие к расстройствам функции. Степень выраженности врожденных пороков развития различна: от незначительных отклонений в структуре одного органа до тяжелых изменений многих органов, несовместимых с жизнью.

Под микроаномалиями развития (стигмы дизморфогенеза) понимают морфологические изменения, не сопровождающиеся нарушением функции. Например, телеангиэктазии, «веснушки», седая прядь над лбом, низкий рост волос на лбу или на шее, деформация ушных раковин, монголоидный и анти-

монголоидный разрез глаз, эпикант, голубые склеры, синофрив, сглаженный фильтр, крыловидные складки на шее, полители, арахнодактилия и др.

Нередко наблюдается сочетание органических пороков, характерных для периода бластогенеза, с пороками, при которых нарушения развития наблюдается на уровне тканевой дифференцировки, обычно по срокам соответствующих раннему фетальному периоду. Таким образом, бластопатии часто сочетаются с ранними фетопатиями. Врожденные пороки развития очень многообразны, нозологические формы их исчисляются тысячами.

К врожденным порокам относятся следующие нарушения развития:

— *аплазия (агенезия)* — полное врожденное отсутствие органа или его части. В большинстве случаев оба термина применяются как синонимы, однако, чтобы подчеркнуть не только отсутствие органа, но и его зачатка, используют термин «агенезия». Отсутствие отдельных частей органа в ряде случаев обозначается термином, образованным от греческого слова *oligos* — «малый» и названия пораженного органа (например, «олигодактилия» — отсутствие одного или нескольких пальцев, «олигогирия» — отсутствие отдельных извилин головного мозга;

— *врожденная гипоплазия* — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы или размеров органа. Уменьшение массы тела плода или новорожденного называют «врожденная гипотрофия (гипоплазия)». По отношению к детям более старшего возраста для обозначения уменьшенных размеров тела применяют термин «наннизм» (карликовость, микросомия);

— *врожденная гипертрофия (гиперплазия)* — увеличение относительной массы (или размера) органа за счет увеличения количества (гиперплазии) или объема (гипертрофии) клеток. Макросомия (гигантизм) — увеличение длины и массы всего тела. Для обозначения увеличения органов или их частей применяют приставку от греч. *rachis* — «толстый» (например, «пахигирия» — утолщение извилины головного мозга, «пахиакирия» — утолщение фаланги пальцев). Удвоение, а также увеличение числа того или другого органа или его части (удвоение матки, двойная дуга аорты) обозначается термином с приставкой «поли» (от греч. *poly* — «много») (например, «полигирия», «полидактилия», «полиспления»);

— *атрезия* — полное отсутствие канала или естественного отверстия;

— *стеноз* — сужение канала или отверстия;

— название пороков, определяющих неразделение конечностей или их частей, начинается с греческой приставки *syn, sut* (вместе), например, «синдактилия» — неразделение пальцев, «симподия» — неразделение нижних конечностей;

— *эктопия* — смещение органа, то есть расположение его в необычном месте (например, расположение почки в малом тазу, расположение сердца вне грудной клетки);

— *персистенция* — сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду развития. Одну из форм персисти-

рования представляет дизрафия (арафия) — незаращение эмбриональной щели (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры);

— *гетеротопия* — наличие клеток, тканей или целых участков органа в другом органе или в тех зонах того же органа, где их не должно быть (например, участки поджелудочной железы в дивертикуле Меккеля, островки хряща в легких вне стенок бронхов). Такие смещения клеток и тканей, как правило, обнаруживаются лишь под микроскопом. Их иногда называют хористиями (от греч. *chorista* — «отделяющийся») в отличие от гамартий (от греч. *gamartus* — «ошибка»), под которыми понимают неправильное соотношение тканей, сопровождающееся опухолевидным разрастанием. Примером гамартий может быть разрастание фиброзной ткани в почке в виде островка, лишённого эпителиальных структур.

Фетопатии

Фетопатии (от лат. *foetus* — «плод») — следствие повреждения плода от 9-й недели до момента рождения. Различают ранние (до 28 недели беременности) и поздние (от 28 недели и до родов) фетопатии. Фетопатии характеризуются следующими особенностями:

1. Редкостью врожденных пороков, обусловленных воздействием тератогенных факторов в плодный период.

2. Любое повреждение в этот период влечет за собой развитие пороков на тканевом уровне. При этом может наблюдаться либо неправильное соотношение тканей органов, либо задержка их созревания.

3. Наличием преимущественно генерализованных форм инфекций. Характерны множественные очаги, главным образом альтеративного воспаления в паренхиматозных органах, либо наличие генерализованного гранулематоза (например, при врожденном листериозе).

4. Инфекционные и токсические процессы сопровождаются выраженным геморрагическим диатезом (петехии на коже, слизистых оболочках, кровоизлияния во внутренние органы).

5. Наблюдается задержка инволюции и избыточная пролиферация клеток в очагах экстрамедуллярного кроветворения.

6. Гипертрофия и регенерация тканей в основном за счет гиперплазии мезенхимальных элементов, что приводит к избыточному развитию соединительной ткани (например, при муковисцидозе — в поджелудочной железе, при фиброэластозе сердца — разрастание эластической и фиброзной ткани в эндокарде).

2. ЗНАЧЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ПЕРИОДОВ В ПАТОЛОГИИ ЭМБРИОНА И ПЛОДА

Тератогенетический терминационный период — предельный срок (от лат. *terminus* — «предел», «граница»), в течение которого повреждающие факторы могут вызывать порок развития.

Критические периоды развития (КПР) — это периоды, в которые организм наиболее уязвим к действию неблагоприятных факторов, под влиянием которых возможно нарушение нормального хода развития организма вплоть до его гибели.

Согласно учению У. Р. Стоккарда (1921) КПР характеризуются наибольшей скоростью развития организма, поэтому он становится чувствительным к различным вредным воздействиям.

Различают три группы воздействия внешней среды:

- 1) повреждающие воздействия, приводящие к смерти или патологии;
- 2) модифицирующие воздействия, вызывающие отклонения непатологического характера — мутации;
- 3) закономерные действия среды, обеспечивающие нормальное развитие и влияющие на устойчивость организма (обеспеченность кислородом, питание, температура и т. д.).

КПР связаны со следующими событиями:

1. **Детерминация новых этапов развития** (включение в действие новой части наследственной информации, которая обеспечивает развитие организма на следующем этапе).
2. **Смена типов трофики и интенсификация обменов веществ.**
3. **Снижение регуляторной деятельности.**
4. **Замедление процессов роста структур,** приводящее к переходу на новую стадию развития.

Выделяют КПР: для всего организма (могут привести к гибели зародыша особенно первые 28 дней эмбриогенеза), а также **частные КПР:** для органов, клеток и клеточных органелл.

В онтогенезе человека можно выделить несколько критических периодов развития: в прогенезе, эмбриогенезе и постнатальной жизни. К ним относятся:

1. **Развитие половых клеток** (овогенез и сперматогенез). Мутации генома могут вызвать формирование пороков и сделать развитие невозможным.

2. **Оплодотворение (1-е сутки).** В этот период могут произойти нарушения сегрегации цитоплазмы, детерминации бластомеров и, соответственно, их последующей дифференцировки.

3. **Имплантация (7–8-е сутки эмбриогенеза).** Происходит смена типа питания на гистиотрофный. Погибает около 30 % зародышей. На этом сроке происходит развитие осевых зачатков и имплантация плодного яйца, т. е. его внедрение в слизистую оболочку матки. Процесс имплантации может нарушаться:

- при аномалиях строения матки (инфантилизме, двурогой или седловидной матке, наличии перегородки в полости матки);
- при травмах эндометрия, т. е. внутреннего слоя матки в результате искусственных аборт и воспалительных заболеваний (хронического эндометрита);
- при наличии миомы матки;
- при рубце на матке после кесарева сечения и других операций.

Имплантации могут воспрепятствовать любые сбои в деятельности материнского организма, стрессы, переживания, тяжелая физическая нагрузка.

4. Формирование плаценты (3–8-я неделя развития). Смена типа питания на гематотрофный. Погибает около 25 % зародышей.

Основной причиной прерывания служат инфекционные заболевания, передающиеся половым путем. Возбудители инфекций: хламидии, токсоплазмы, микоплазмы, вирусы герпеса и др., могут привести к нарушениям функции плаценты, инфицированию плодных оболочек.

5. Развитие осевых зачатков органов, гистогенез и органогенез, стадия усиленного роста головного мозга (15–20-я неделя). У плода появляются новые рефлексы, образуются зачатки коры головного мозга; формируется костно-мозговое кроветворение, активируются обменные процессы. Вредные факторы в этот период могут вызвать различные аномалии развития (сердечно-сосудистой, дыхательной и др. систем), что связано с гетерохронной закладкой органов. Для этой стадии характерны пороки развития ЦНС.

Однако, головной мозг, эндокринная и половая системы плода могут повреждаться на любой стадии развития. В дальнейшем для каждого органа определяются свои КПП.

6. Формирование основных функциональных систем организма и дифференцировка полового аппарата (20–24-я неделя) — возникающие повреждения связаны с тем, что материал многих органов находится в состоянии детерминации клеточных дифференцировок.

В это время активно растет беременная матка. Опасность представляют аномалии расположения плаценты, например, низкое прикрепление.

7. Перинатальный период — с 22 недели (154 дней) внутриутробной жизни до 7-го дня периода новорожденности. Опасными для плода являются последние недели внутриутробной жизни, когда возникает диссоциация между относительно быстрым увеличением массы плода и прекращением роста плаценты. Нарушение развития беременности в эти сроки могут вызывать такие осложнения, как рецидивирующая угроза прерывания беременности, поздний гестоз, плацентарная недостаточность и отслойка плаценты.

8. Период новорожденности. Происходит адаптация к новой среде обитания, к резко возросшему объему информации и антигенов внешней среды. Повышается функциональная нагрузка на все органы и системы, происходит их постнатальное развитие.

Аномалии развития, связанные с КПП обусловлены:

1) нарушением клеточного размножения (нарушения роста отдельных зачатков);

2) нарушения миграции клеток (изменения пространственного взаимоотношения органов и тканей);

3) необычными направлениями клеточной и тканевой дифференцировки (возникновение аномальных структур или атипичное соотношение нормальных);

4) разрывом корреляционных связей между клеточными компонентами, зачатками органов и тканей;

5) изменение процессов физиологической гибели клеток (отсутствие «обратного развития» провизорных структур зародыша);

6) нарушение обменных процессов (весьма существенные, но могут проходить без выраженных морфологических нарушений).

3. СВЯЗЬ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА С ВРЕДНЫМИ ВЛИЯНИЯМИ НА ОРГАНИЗМ МАТЕРИ

Врожденные пороки развития очень разнообразны, они могут затрагивать практически любые органы плода. К их возникновению приводят различные неблагоприятные воздействия на органы плода, особенно на ранних стадиях беременности.

Причины, приводящие к развитию ВПР, можно разделить на 2 группы: **эндогенные** и **экзогенные**.

Экзогенные — попадают в организм женщины извне во время беременности, проникают к плоду через плацентарный барьер:

1) **химические** соединения, лекарственные препараты, алкоголь, никотин, наркотики и др.;

2) **физические** — ионизирующее излучение, температура, газовый состав воздуха, гипоксия;

3) **биологические** — вирусы (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, ВИЧ, токсоплазмоз, сифилис), бактерии и т. д.

Эндогенные:

1) изменения наследственных структур — мутации (10 % аномалий);

2) гормональный фактор. Эндокринные заболевания матери: диабетическая эмбрио- и фетопатии (комплекс ВПР — пороки сердца и сосудов, ЦНС);

3) **соматические заболевания матери** (сердечно-сосудистые, заболевания дыхательной, пищеварительной, мочеполовой и др. систем).

«Перезревание» половых клеток: в основе лежат процессы, ведущие к десинхронизации процессов овуляции и оплодотворения.

Возраст родителей: известно, что у матерей в возрасте старше 35 лет и младше 17 лет повышена частота гаметических геномных мутаций. Установлена зависимость между возрастом отца старше 40 лет и частотой мутаций моногенных заболеваний.

4) **нарушения питания** — дисбаланс витаминов, голодание и др.

Экзогенные факторы, вызывающие пороки развития плода, получили название **тератогенных**. Наиболее изученными видами тератогенного воздействия считаются следующие:

1. **Ионизирующее излучение:** кроме прямого воздействия на ДНК и генетический аппарат клетки, ионизирующая радиация обладает прямым токсиче-

ским эффектом на клетки развивающегося плода и является причиной многих врожденных аномалий в результате воздействия ее в период беременности.

2. Тератогенные вирусные инфекции:

— **Вирус краснухи** является наиболее сильным тератогенным вирусом, то есть он служит причиной большого количества врожденных дефектов. Трансплацентарное инфицирование плода вирусом во время первого триместра беременности, когда плод развивается наиболее активно, приводит к развитию большого количества врожденных аномалий. Наиболее выражен риск (около 70 %) в первые 8 недель беременности. Вирус краснухи нарушает синтез белков в тканевых культурах. Синдром краснухи объединяет триаду врожденных аномалий: пороки сердца, глухоту и катаракту, которые очень часто наблюдаются у больных детей. Также были описаны случаи микроцефалии, умственной отсталости и микрофтальмии. Риск инфицированности плода вирусом краснухи резко снизился в результате иммунизации против этой инфекции.

— **Цитомегаловирус.** Если заражение происходит в первом триместре, то большинство беременностей заканчивается спонтанным абортom. Позднее инфицирование вызывает ЗВУР, микрофтальмию, микроцефалию, хориоретинит, слепоту, церебральную кальцификацию, глухоту, умственную отсталость, церебральный паралич, гепатоспленомегалию.

— **Вирус герпеса** в три раза повышает частоту спонтанных абортов и преждевременных родов. Поражения плода заключаются в появлении типичных герпетических элементов, в некоторых случаях — микроцефалии, микрофтальмии, дисплазии сетчатки, умственной отсталости.

— **Корь.** Заражение вирусом в первые 4 месяца может стать причиной рубцовых изменений кожи, мышечной атрофии, гипоплазии конечностей, рудиментарных пальцев, нарушений со стороны глаз, головного мозга, умственной отсталости.

3. Медикаменты. Во время беременности необходимо по возможности исключить прием лекарств любого типа, за исключением случаев, когда это необходимо для спасения жизни матери или плода. Нет лекарств, которые могут быть признаны полностью безопасными, особенно во время ранних сроков беременности. Несмотря на то, что все применяемые лекарства, проходят испытания на беременных животных, безопасность их для людей может быть установлена только после многолетнего их использования. Ярким примером тому служит талидомидовый бум в США, когда при использовании снотворного препарата талидомида у беременных, его тератогенное действие было выявлено через 6 лет применения, в результате чего родилось от 8 до 12 тыс. детей с уродствами или применение препарата эстрогенов диэтилстильбэстрола при угрожающем прерывании беременности в 1 триместре с 1948 по 1971 гг., что привело к формированию у плодов женского пола пороков матки, гипоплазии шейки и способствовало в будущем (через 20–30 лет) развитию рака шейки матки и влагалища.

Диазепам значительно увеличивает частоту рождения детей с расщелиной губы и неба. К тератогенам следует отнести и некоторые **противосудорожные препараты** (фенобарбитал, карбамазепин), приводящие в организме к дефициту фолиевой кислоты, которая принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот. Из группы антикоагулянтов к возможным тератогенным факторам относят **варфарин** (гипоплазия носа, стеноз хоан, гипоплазия зрительных нервов, очаговая хондродисплазия и задержка развития). **Тетрациклин** откладывается в зубах и костях, приводит к возникновению дефектов зубов (гипоплазия эмали и нарушение окраски от желтого до коричневого) и снижению роста длинных костей. **Стрептомицин** способен вызвать снижение слуха и нарушение функции черепных нервов. **Оральные контрацептивы** могут привести к развитию VAKTERL-синдрома (аномалии развития позвоночника, ануса, сердца, трахеи, пищевода, почек, конечностей).

Цитостатики. Их назначение в первом триместре приводит чаще всего к гибели, но 20–30 % плодов выживают и рождаются с множественными пороками особенно скелета и ЦНС.

Витамин А необходим во время беременности, но применение больших доз (более 10 000 МЕ) опасно. Изучали группу женщин, которые принимали витамин А в больших дозах. Из 59 плодов 12 подверглись спонтанному аборту, 21 родились с уродствами: отсутствие или нарушение формы ушей, отсутствие или уменьшение челюстей, расщелины неба, гипоплазия тимуса, сердечно-сосудистые аномалии (аорты), дефекты нервной трубки.

Наркотики. Прием LSD незадолго до зачатия(!) и во время беременности ведет к порокам развития нервной системы и конечностей. Использование марихуаны в первые два месяца беременности приводит к ЗВУР. Прием кокаина вызывает спонтанные аборт, преждевременные роды, ЗВУР, микроцефалию, нарушение мозгового кровообращения, урогенитальными аномалиями, нарушению поведенческих реакций.

Органическая ртуть и пестициды вызывают нарушения неврологического характера. Японские женщины, питавшиеся рыбой из озера в деревне Минамата, в которое одна из фирм сбросила ртуть, рожали детей со слепотой и поражениями головного мозга. Болезнь Минаматы – поражения головного мозга и слепота, грубые неврологические и поведенческие нарушения, умственная отсталость.

4. Алкоголь (фетальный алкогольный синдром): потребление матерью алкоголя во время органогенеза в ранний период беременности приводит к врожденным нарушениям, выраженность которых зависит от количества употребляемого алкоголя. Фетальный алкогольный синдром (ФАС) обнаруживается у 1 из 1000 живорожденных в США и у 30–50 % детей, рожденных матерями, которые употребляют более 125 г алкоголя (около 450 мл виски) в день. ФАС характеризуется отставанием в физическом развитии, наличием нарушений строения лицевого черепа (узкие

глазные щели, микрогнатия — недоразвитие челюсти, широкая с узкой красной каймой верхняя губа), сердечных пороков (наиболее часто — дефекты перегородок), нарушениями строения позвоночника и умственной отсталости с микроцефалией и недоразвитием мозга.

5. Курение большого количества сигарет во время беременности приводит к отставанию ребенка в физическом развитии. Курение беременной женщины вызывает: спазм маточных сосудов с замедлением маточно-плацентарного кровотока, продолжающийся 20–30 минут после одной выкуренной сигареты; подавление дыхательных движений плода; появление в крови плода никотина и других токсических веществ, что приводит к задержке роста, массы тела и рождению ребенка с ее дефицитом; отмечается развитие легочной патологии, как у новорожденного, так и у детей более старшего возраста; увеличивается риск перинатальной смертности и синдрома внезапной смерти в неонатальном периоде — довольно загадочного явления, когда ребенок в возрасте до года вдруг, без видимых причин умирает.

6. Гипоксия плода — патологическое состояние, развивающееся под влиянием кислородной недостаточности во время беременности и в родах. К хроническому кислородному голоданию плода приводят нарушения структуры плаценты и процессов микроциркуляции в ней при поздних гестозах беременных, инфекционно-воспалительных поражениях, воздействии лекарственных препаратов и других вредных факторов. В крови происходит снижение напряжения кислорода, гиперкапния, декомпенсированный ацидоз, нарушение водно-электролитного обмена, снижение содержания кортикостероидов. Это, в свою очередь, вызывает нарушение функции центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, регуляции гомеостаза, повышение проницаемости сосудов, снижение иммунологической реактивности организма плода.

Патогенез киматопатий

Плод чувствителен к повреждениям во время быстрого размножения клеток и первичной дифференцировки органов. Нормальный рост плода сильно зависит от нормальной экспрессии генетической информации и интеграции между плацентой и кровотоком матери.

— При любом патогенном действии обязательно происходит нарушение нормального хода развития зародыша, то есть нарушение онтогенеза, обозначаемого как дизонтогенез. Дизонтогенез в различные периоды киматогенезе проявляется на разных уровнях — от грубых нарушений развития зародыша, не совместимых с жизнью в период бластогенеза, до ультраструктурных изменений в клетках в позднем фетальном периоде.

— В позднем периоде киматогенеза возможна дополнительная ответная реакция со стороны зародыша на воздействие патогенного фактора в виде общепатологических процессов, таких как повреждения, компенсаторно-приспособительные, воспаление, иммунных реакций. Поэтому возможно со-

четание аномалий развития плода с патологическими процессами. Например, формирование пороков сердца с гиперплазией соединительной ткани, сочетание пороков развития головного мозга с наличием некрозов, кровоизлияний.

— Большое значение в патогенезе того или иного состояния зародыша имеет время воздействия на него патогенного фактора. Например, в период бластогенеза зародыш на любое воздействие отвечает нарушением имплантации или развития эмбрио- и трофобласта в бластоцисте. Гибель эмбриона в результате тяжелых нарушений в первые 14 недель называется спонтанным (самопроизвольным) абортom, а в более поздние сроки — внутриутробной смертью плода. В период эмбриогенеза почти любое повреждение приводит к развитию того или иного врожденного порока или к гибели эмбриона. Ряд тератогенных факторов обладают «филией» к определенным тканевым зачаткам и вызывают определенные виды пороков (например, талидомид и диэтилстильбэстрол). Вместе с тем один и тот же тератогенный фактор может вызвать разные пороки развития, действуя в разные сроки эмбриогенеза. Кроме того необходимо учитывать, что различные тератогенные факторы приведут к одному и тому же пороку развития в зависимости от времени их воздействия на эмбрион. Для каждого органа существует определенный отрезок времени, в течение которого при воздействии тератогенного фактора возникает порок развития этого органа. Этот отрезок времени получил название тератогенного терминационного периода, то есть предельного срока, в течение которого тератогенный фактор может вызвать врожденный порок. Чем выше митотическая активность развивающихся тканей, тем чувствительнее они к воздействию тератогенного фактора.

4. МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Большинство наследственных заболеваний передаются из поколения в поколение, протекают тяжело и прогрессивно, практически неизлечимы. Единственная возможность уменьшить медицинский и социальный груз этой патологии — проведение профилактических мероприятий посредством медико-генетического консультирования (МГК), в результате которого больные или их родственники получают сведения о наследственном заболевании, последствиях, вероятности наследования, а также способах предупреждения и лечения.

МГК по поводу прогноза потомства делится на проспективное и ретроспективное.

Проспективное — наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, позволяющий выявить риск рождения больного ребенка до наступления беременности или на ранних сроках даже у тех супругов, у которых ранее не было больных детей, но есть определенный риск

их рождения, основанный на данных генеалогического исследования, анамнеза или течения беременности.

Ретроспективное консультирование — решение относительно здоровья будущих детей после рождения в семье больного ребенка.

Основное условие определения генетического риска рождения больного ребенка — постановка точного диагноза заболевания в семье. Генетический риск, не превышающий 5 %, оценивают как низкий; это не повод для отказа от деторождения. В случае риска 6–20 % рекомендация по планированию дальнейших беременностей зависит от тяжести медицинских и социальных последствий конкретного наследственного заболевания и от возможности проведения своевременной и полной пренатальной диагностики. Риск выше 20 % считают высоким; при отсутствии методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендовано.

Показаниями для консультации беременной у медицинского генетика являются:

- возраст беременной младше 17 лет и старше 35 лет, возраст отца старше 40 лет;
- наличие хромосомных заболеваний у детей от предыдущих беременностей;
- установленные хромосомные аномалии у одного из родителей;
- рождение ребенка с ВПР, задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- множественные самопроизвольные аборт, неразвивающиеся беременности, мертворождения;
- установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье;
- выявление патологии в ходе скрининговых программ;
- кровнородственные браки;
- бесплодие;
- воздействие известных или возможных тератогенов в первые 3 месяца беременности;
- неблагоприятное протекание беременности.

Периконцепционная профилактика направлена на обеспечение оптимальных условий для созревания зародышевых клеток, их оплодотворения, образования и имплантации зиготы, раннего развития плода и включает:

- ✓ МГК, в том числе изучение родословной, определение кариотипа и лейкоцитарных антигенов у супругов;
- ✓ диагностику вирусной и бактериальной инфекции и своевременное их лечение;
- ✓ исключение профессиональных вредностей;
- ✓ диетотерапию и витаминотерапию, прием фолиевой кислоты (до 4 мг в сутки).

Пренатальная диагностика — наиболее эффективное средство профилактики наследственной патологии.

Выделяют не прямые и прямые методы оценки состояния плода.

К непрямым методам (обследование беременной) относят:

- акушерско-гинекологические;
- медико-генетические (генеалогические, цитогенетические, молекулярно-биологические);
- бактериологические, серологические;
- биохимические (скринирующие тесты на, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин, эстриол и др.).

Альфа-фетопротеин — это белок, который вырабатывается в печени и желудочно-кишечном тракте эмбриона. На 12–16 неделе беременности развития плода уровень альфа-фетопротеина достигает оптимального для диагностики значения. Максимальный уровень определяется в 32–34 недели беременности, после чего постепенно снижается. К первому году жизни у ребенка уровень АФП достигает нормы для здорового человека.

Хорионический гонадотропин человека — особый гормон беременности, являющийся важным показателем развития беременности и ее отклонений, вырабатывается клетками хориона сразу после его прикрепления к стенке матки. При отсутствии какой-либо патологии в первые недели беременности уровень гормона удваивается каждые 2 дня, а максимальная концентрация его достигается к 10–11 неделям беременности, после 11 недели уровень гормона постепенно снижается.

Прямые методы (обследование плода) делятся на неинвазивные и инвазивные.

К основным **неинвазивным** методам относят ультразвуковое исследование, которое проводят в порядке скрининга не менее трех раз в течение беременности.

В 10–14 недель беременности оценивают толщину воротникового пространства плода. Кроме того, можно обнаружить грубые дефекты развития. Толщина воротникового пространства 3 мм и более — важный маркер хромосомной патологии у плода.

На 18–21-й неделе — помимо выявления врожденной патологии различной природы, оценивают наличие экзогенных маркеров хромосомных болезней, к которым во II триместре относят маловодие и многоводие, водянку плода, ЗВУР, кистозные гигромы шеи, венстрикуломегалию, гиперэхогенный кишечник, фетоплацентарную недостаточность, наличие необычного количества сосудов в пуповине и др.

На сроках 32–35 недели — обнаружение поздних проявлений врожденных пороков развития и функциональная оценка состояния плода. На этом этапе принимают решение о тактике предстоящего родоразрешения.

Точность диагностики врожденных пороков развития составляет примерно 87 %. Ложноотрицательные результаты обусловлены следующими причинами: проведение исследования раньше возникновения видимых анатомических изменений; наличие небольших пороков развития (сердца, лицевой части черепа, дистальных отделов конечностей); положение плода, затрудняющее визуализацию отдельных органов или частей тела; недостаточно тщательное проведение исследования или недостаточная квалификация специалиста.

На стыке XX и XXI вв. возникли новые технологии, позволяющие выделить ядерные эритроидные клетки плода из кровотока матери и по ДНК из них диагностировать хромосомные аномалии и моногенные болезни плода.

К **инвазивным** методам относят:

- Хорионбиопсия и плацентобиопсия (10–14-я неделя беременности или 20–22 неделя) выполняется трансцервикально или трансабдоминально — аспирация ткани хориона или плаценты с помощью иглы под ультразвуковым контролем. Эхография позволяет установить локализацию и толщину ветвистого хориона, измерить расстояние от наружного и внутреннего зева до нижнего края хориона для выбора направления и глубины введения инструмента, выявляет различные отклонения в развитии беременности.

- Амниоцентез трансабдоминальный — пункция амниотической полости с целью получения амниотической жидкости и содержащихся в ней клеток плода. В настоящее время является ведущим методом получения плодового материала в большинстве центров пренатальной диагностики. Оптимальный срок проведения амниоцентеза для определения кариотипа — 15–18 недель.

- Кордоцентез — представляет собой процедуру забора крови из вены пуповины плода под ультразвуковым контролем. Оптимальный срок для проведения — 22–24 недели беременности.

- А так же используют фетоскопию — осмотр плода через эндоскоп, введенный трансабдоминально в полость амниона, биопсию тканей плода (печень, селезенка, кожа, мышцы и др.).

Применение инвазивных пренатальных методов диагностики обосновано и целесообразно, если соблюдены следующие условия:

- есть вероятность рождения ребенка с тяжелым наследственным заболеванием, лечение которого невозможно или малоэффективно;

- риск рождения больного ребенка выше риска осложнений после применения методов пренатальной диагностики;

- существует надежный пренатальный тест и имеется лаборатория, оснащенная аппаратурой и реактивами, необходимыми для его проведения;

- получено согласие консультируемой семьи на прерывание беременности.

Основные показания к инвазивной пренатальной диагностике:

- структурная перестройка хромосом у одного из родителей;
- возраст матери старше 35 лет, отца — старше 40 лет;
- рождение ранее ребенка с множественными врожденными пороками развития;

- пренатально диагностируемые моногенные заболевания плода;
- наличие маркеров хромосомной патологии по данным УЗИ или по результатам биохимического исследования сывороточных маркеров крови матери;

- осложненное течение беременности (рецидивирующая угроза прерывания, аномальное количество околоплодных вод, гипотрофия плода).

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов, О. В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей / И. В. Антонова, О. В. Добаш // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 64–66.

2. Опыт изучения факторов риска в формировании врожденных пороков развития / О. В. Антонов [и др.] // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 32–35.

3. Ранняя диагностика пороков развития плода / И. В. Антонова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 25–29.

4. Антонова, И. В. Проблемы и перспективы развития пренатальной диагностики / И. В. Антонова, О. В. Антонов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 76–83.

5. Бочков, Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 448 с.

6. Добрынина, Н. В. Перинатальные исходы при пренатальной диагностике структурных хромосомных перестроек у плода / Н. В. Добрынина, В. В. Ковалев, Е. Б. Николаева // Уральский медицинский журнал. — 2007. — № 3. — С. 38–43.

7. Исаков, Ю. Ф. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным оригинальные статьи / Ю. Ф. Исаков, В. И. Кулаков, Ю. И. Кучеров // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 15–17.

8. Камаев, И. А. Врожденные пороки развития в структуре причин фетоинфантильных потерь / И. А. Камаев, А. Л. Хлапов // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2007. — № 3. — С. 27–30.

9. Лазюк, Г. И. Тератология человека: рук-во для врачей / Г. И. Лазюк; под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991.

10. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология: учеб. с прил. на компакт-диске / П. Ф. Литвицкий. — 4-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 496 с.

11. Манчук, В. Т. Возможности трансвагинальной эхографии для пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в I триместре (опыт работы 2001–2007 гг.) / В. Т. Манчук, Е. А. Шевченко // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 108–113.

12. Черненко, Ю. В. Диагностика, профилактика и коррекция врожденных пороков развития / Ю. В. Черненко, В. Н. Нечаев // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 3. — С. 379–383.

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Список условных обозначений</i>	3
<i>Введение</i>	4
1. Понятие антенатальной патологии. Гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии	4
2. Значение критических периодов в патологии эмбриона и плода.....	8
3. Связь патологии плода с вредными влияниями на организм матери	11
4. Методы пренатальной диагностики и профилактики врожденных заболеваний.....	15
<i>Литература</i>	19

Учебное издание

**Атаманенко Ирина Анатольевна
Румянцева Оксана Анатольевна
Кравчук Жанна Павловна и др.**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
ВНУТРИУТРОБНОГО
ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 3–5 курсов всех факультетов
медицинских вузов**

**Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *С. Н. Козлович***

Подписано в печать 15.11.2012.
Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,27. Тираж 100 экз. Заказ 360.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.