

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Леонова Е.В., Висмонт Ф.И.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2003

Учебный материал

Процесс индивидуального развития организма - ОНТОГЕНЕЗ, представляет собой "совокупность закономерных, взаимосвязанных, характеризующихся определенной временной последовательностью морфологических, физиологических и метаболических преобразований в организме от момента его обособления как индивидуальности до смерти или прекращения в прежнем качестве" (БМЭ, 1981, т.17, с 325).

Процесс раннего онтогенеза состоит из ряда качественно различных стадий морфофизиологических преобразований, которые наследственно детерминированы и протекают в определенных условиях внешней среды, каковой для эмбриона и плода является материнский организм. Совокупность влияний, которые испытывает эмбрион и плод называют материнским эффектом.

Главным связующим звеном между матерью и плодом является плацента - специфический исполнительный орган и материнского организма, и плода, рефлексогенная зона обоих организмов. Она выполняет транспортную, дыхательную, синтетическую, метаболическую, барьерную функции, регулирует иммунобиологические взаимоотношения.

Таким образом, материнский организм, плод и плацента представляют собой единую функциональную систему мать-плацента-плод (ФСМП) состоящую из трех подсистем, взаимодействующих друг с другом на разных уровнях (рис. 1.). Подсистема «материнский организм» (ФСМ) обеспечивает условия для нормального развития плода; деятельность подсистемы «плод» (ФСП), направлена на поддержание его нормального гомеостаза. подсистема «плацента» обеспечивает адекватную реализацию взаимоотношений между матерью и плодом посредством двусторонних связей, по хорошо налаженным каналам, по которым информация может поступать в обе стороны. Изменения этой информации могут неблагоприятно отражаться на течении беременности и развитии плода.

Нормальное внутриутробное развитие, благополучное рождение, первичная адаптация к внеутробной жизни возможны только при своевременном или полном формировании ФСМП и отсутствии нарушающих ее патогенных воздействий. Отклонения от нормы во взаимодействии трех подсистем являются причиной большинства патологических сдвигов, характерных для периода жизни до рождения - нарушения имплантации, плацентации, недонашивания, перенашивания, отставания в развитии плода и

его гибели в различные сроки беременности и во время родов, а также других патологических процессов

Выделяют 4 основных канала связи между элементами ФСМПП (рис.2).

1) Интраплацентарный гуморальный, по которому от матери к плоду поступает O_2 , питательные вещества, гормоны, биологически активные вещества, иммунные тела и др., а от плода к матери – CO_2 , метаболиты, гормоны, иммунные тела и др.

2) Экстраплацентарный гуморальный канал, по которому метаболиты, иммунные тела и др. вещества могут поступать в обе стороны, минуя плаценту через плодные оболочки и амниотическую жидкость.

3) Плацентарный (по отношению к плоду - интероцептивный) нервный канал, по которому поступает информация, получаемая матерью и плодом за счет раздражения баро- и хеморецепторов в сосудах плаценты и пупочных сосудах, а также других рецепторов внутренних органов плода и матери.

4) Экстраплацентарный нервный канал (по отношению к плоду экстероцептивный), по которому в ЦНС матери поступают раздражения, связанные с ростом плода, его двигательными реакциями и др. Плод по этому каналу также получает информацию о состоянии материнского организма. Многообразие прямых и обратных связей обеспечивает достаточно быструю, полную и адекватную реакцию элементов ФСМПП на изменения условий ее существования и собственного гомеостаза.

Представляют интерес особенности функциональной интеграции гомологичных органов плода и материнского организма при выполнении гомеостатических функций - изменение функциональной активности органа плода (и соответствующая его морфологическая перестройка) при нарушении функций соответствующих органов материнского организма (специфическая фетопатия). Например, если мать больна диабетом, у ребенка может возникнуть гиперплазия инсулярного аппарата, а впоследствии гипогликемия, раннее развитие диабета у ребенка; при наличии у матери болезни сердца, у ребенка нередко обнаруживаются пороки этого органа. Гипофункция эндокринной железы матери приводит вначале к компенсаторной гиперфункции и гипертрофии гомологичной железы плода, которая в дальнейшем может смениться ранним истощением и вторичным снижением ее функциональной активности. Наоборот, гиперфункциональное состояние эндокринных органов матери приводит к гипофункции и недоразвитию одноименных желез плода. Вследствие подобных взаимоотношений может нарушиться нормальный ход гетерохронного системогенеза, в результате чего одни функциональные системы плода развиваются более интенсивно, а другие отстают в своем развитии. В таких случаях у новорожденного потомства имеются одновременно признаки незрелости одних органов и систем и повышенной зрелости, гиперфункции других.

Критические периоды внутриутробного развития, их значение

для жизни и развития патологии эмбриона и плода

Известны определенные периоды внутриутробного развития, когда зародыш особенно чувствителен к повреждающим агентам - критические или чувствительные периоды. Они характеризуются высоким темпом размножения клеток и синтеза белков, в том числе и органоспецифических (период наивысшего напряжения - спурт); в эти периоды зародыш вступает в новый этап морфогенеза, они наиболее опасны для жизни эмбриона. У человека первый период приходится на первую неделю беременности - предимплантационный или трубный период эмбриогенеза; второй период - от 3 до 8 недели - период большого органогенеза, включающий и формирование плаценты. Большинство эмбриопатий возникает в результате действия повреждающих факторов в эти критические периоды развития. Однако, головной мозг, эндокринная и половая системы плода могут повреждаться на любой стадии развития, т.к. их критические периоды превышают 8 недель. Критическим периодом считается также 3 месяц беременности, в течение которого заканчивается формирование плаценты и ее функция характеризуется высокой степенью активности. В этот период у плода появляются новые рефлексy, образуются зачатки коры головного мозга; формируется костно-мозговое кроветворение, в крови появляются лейкоциты; активируются обменные процессы. Предлагается выделить еще один критический период - 20-24 недели внутриутробной жизни плода. В это время происходит формирование его важнейших функциональных систем.

Для плода благополучно перенесшего критические периоды раннего эмбриогенеза, наиболее опасными являются последние недели внутриутробной жизни, когда возникает диссоциация между относительно быстрым увеличением массы плода и прекращением роста плаценты, а также период первоначальной адаптации организма к новой для него внешней среде, с которой он встречается после рождения (перинатальный период - с 28 недели внутриутробной жизни до 8-го дня периода новорожденности).

Повреждающие факторы действуют на плод непосредственно, повреждая клетку и ее нормальное функционирование или нарушая маточно-плацентарное кровообращение и функции плаценты.

Наряду с высокой повреждаемостью организма ему свойственна и определенная способность к компенсации. Чем раньше произошло повреждение, приведшее, в частности, к отставанию в развитии, тем более полной может быть компенсация. Так, если у животных (кроликов, крыс) в первую половину беременности перевязать часть преплацентарных сосудов матки, то в ближайшие дни после этого обнаруживаются отставание в развитии плода и резко деформированная плацента. Но после такой же операции доношенные плоды и их плацента не отличаются от нормальных (Н.Л. Гармашева, 1985).

Отставание в развитии различных органов происходит неравномерно и способность их к компенсации тоже различна. Так при недоразвитии нейронов до рождения возможна лишь далеко неполная функциональная реабилитация, а последствия проявляются в тяжелых неврологических явлениях и отставании в умственном развитии.

Гестационная доминанта. Ее значение для развития эмбриона и плода.

В организме беременной формируется особое состояние, получившее название доминанты б е р е м е н н о с т и (гестационной доминанты). Гестационная доминанта (И.А.Аршавский) - особое состояние целостного организма во время беременности, имеющее все признаки и свойства доминантного, состояния. Оно выражается в создании соответствующего очага возбуждения в центральной нервной системе (специфические изменения возбудимости нейрональных структур, динамики корковых процессов, характера высшей нервной деятельности), возникающего после оплодотворения яйцеклетки и ее имплантации, обуславливающего преобразования в организме беременной, обеспечивающие оптимальные условия развития плода ("адаптация к беременности". В частности, это определенный гормональный (прогестероновый) профиль, сдвиг кислотно-основного состояния (КОС) в сторону алкалоза; повышение неспецифической резистентности организма; повышение порога раздражимости к ряду факторов; возрастание содержания протромбина, комплементарной активности, активности пропердиновой системы, увеличение фракции гамма-глобулинов; определенный фон простагландинов, которые участвуют в эмбриогенезе, стимулируя синтез РНК в клетках эмбриона. При действии сильных патогенных агентов в центральной нервной системе возникает новая, патологическая по отношению к гестационной, доминанта, что приводит к торможению последней. Торможение гестационной доминанты сопровождается изменением КОС материнского организма, возникновением ацидоза, часто декомпенсированного. Возникает дезадаптация материнского организма к беременности. Подавление гестационной доминанты в начале беременности ведет к нарушению имплантации зародыша и гибели его; в период органогенеза - к нарушению формирования плаценты, нарушению развития эмбриона или его гибели, рождению нежизнеспособного и незрелого потомства. Проявлением дезадаптации к беременности является, в частности, поздний токсикоз беременных. Он характеризуется высоким процентом мертворождаемости и перинатальной смертности в связи с расстройством обмена веществ в организмах матери и плода. Наблюдается также задержка развития плода, снижение его устойчивости к действию вредных факторов в антенатальном и перинатальном периодах и др. расстройства.

Аномалии внутриутробного развития, их виды

Патогенному воздействию могут подвергаться гаметы, бластоцисты, эмбрион, плод, новорожденный.

Аномалии, возникающие в результате изменения генетического материала в процессе созревания гамет, во время оплодотворения и на первых стадиях дробления зиготы называются гамеопатиями (нарушения количества и строения хромосом). Гамеопатии могут привести к спонтанному прерыванию беременности, врожденным порокам, наследственным болезням.

Поражения бластоцисты (зародыша первых 15 дней после оплодотворения до момента завершения процесса его дробления) приводят к бластопатиям (бластозам).

Из 50% бластоцист, погибающих в первую неделю 1/3 гибнет от накопления летальных генов; а 2/3 от отсутствия условий, необходимых для их развития. Бластопатии могут вызывать гибель зародыша, пороки с нарушением формирования его оси (симметричные, ассиметричные, неположительно разделившиеся близнецы, циклопия, аплазия почек, синдром поликистоза яичников).

Аномалии, возникающие с момента дифференцировки эмбриобластов до окончания закладки органов (12 недель) называют э м б р и о - п а т и я м и.

Эмбриопатии обуславливают пороки развития отдельных органов и систем, тератомы, эмбриоцитомы, прерывание беременности.

Аномалии, развивающиеся после 12 недель - фетопатии. Они вызывают задержку внутриутробного развития, врожденные пороки (кишечный свищ, открытый артериальный проток, незаращение овального отверстия, расщелины губы, позвоночника, уретры, крипторхизм, гидроцефалию, катаракту, глиоз мозга), врожденные болезни - гемолитическую болезнь новорожденного, гепатиты, циррозы, миокардиты, васкулиты; обуславливают преждевременные роды, асфиксию, неонатальные болезни, смертность.

Ненаследственные изменения признаков организма, возникающие под влиянием факторов окружающей среды, копирующие фенотипические проявления мутаций, отсутствующих в генотипе данной особи, носят название фенкопий.

Этиология внутриутробных повреждений.

Рождение живого здорового ребенка в значительной степени зависит от влияний, оказываемых на гамету, эмбрион, плод в антенатальном периоде. Повреждения, наносимые эмбриону и плоду в процессе его онтогенеза, проявляются затем многочисленными патологическими изменениями в постнатальном периоде развития.

Патология эмбрионального развития может быть: а) результатом неполноценности генетического аппарата зиготы; б) обусловлена действием на нее повреждающих факторов внутренней и внешней среды. Значение внутренних и внешних факторов одинаково велико; они не исключают друг друга. Проявление наследственных аномалий зиготы во многом зависит от условий существования зародыша, т.е. от внешних факторов (состояния

материнского организма). Отсутствие: комплекса оптимальных условий, которые должны быть созданы материнским организмом является основной и наиболее важной причиной задержки, остановки развития, формирования аномалий организма и других видов патологии внутриутробного развития. Поэтому патология внутриутробного развития должна рассматриваться в связи с патологическими изменениями в материнском организме.

А/Неполноценность генетического аппарата зиготы

Развитие здорового, генетически сбалансированного потомства обусловлено формированием полноценных половых клеток. Если повреждается гамета, но не нарушается при этом ее способность к оплодотворению, а возникшая зигота оказывается нежизнеспособной, беременность завершается выкидышем или мертворождением; если повреждение совместимо с продолжением беременности, но изменение генотипа приводит к нарушению закладок эмбриона, рождается ребенок с врожденным уродством. Таким образом, летальный эффект мутации заканчивается гибелью клетки или организма, развивающегося из нее, а нелетальные наследственные изменения передаются из: клетки в клетку, из поколения в поколение. Наиболее опасны для популяции человека мутации, в которых поврежденная гамета сохраняет жизнеспособность и участвует в возникновении зиготы, из которой развивается человек с генетическим нарушением, но нередко и с сохраненной способностью к репродукции.

Б/ Факторы, оказывающие патогенное воздействие на материнский организм и плод **Психическая травма**

По мнению большинства авторов изменение функционального состояния ЦНС, эмоции, стрессовые состояния сказываются на течении беременности и состоянии потомства. Плод реагирует даже на такие процессы в организме матери как сон и бодрствование; волнения женщины сопровождаются усилением шевеления плода и учащением его сердцебиений. Условия, способствующие возникновению стрессорной доминанты у беременной женщины, могут явиться причиной гибели плода или аномалии развития. При экспериментальных невротических состояниях у беременных крольчих развивается некомпенсированный ацидоз, сопровождающийся инволюцией желтых тел, нарушением развития плаценты, что рассматривается как проявление торможения гестационной доминанты.

Нарушения функций эндокринных желез беременной

Нарушение функций эндокринных желез материнского организма, изменения гормональной активности, искусственное изменение гормонального профиля могут нарушить эмбриогенез, нормальное развитие плода. Повреждение ядер гипоталамуса, гипофиза отражаются на выделении гонадотропина, что нарушает формирование гамет. Введение тиреостатических

средств беременной может вызвать гипотиреоз, нарушение развития мозга у плода; применение гидрокортизона - аплазию надпочечников, пороки развития или гибель плода; прогестерон может обусловить маскулинизацию плода. Большие дозы андрогенов оказывают вредное действие на имплантацию, вызывают резорбцию эмбриона, гибель плода, прекращение его развития. Под влиянием большого количества адреналина формируются плоды с недоразвитыми конечностями. Дети, рожденные женщинами, страдающими сахарным диабетом, обычно имеют большой вес, структурная дифференцировка в их органах задерживается, и после рождения у таких детей нередко развиваются нарушения углеводного обмена.

Описаны случаи возникновения рака матки и влагалища у девочек, матери которых в период беременности принимали половые гормоны.

Нарушение имплантации и плацентации может возникнуть при генитальной патологии матери - недостаточности яичников, повреждении эндометрия. Это приводит к разрыву рефлекторных связей между маткой и яичниками, вторичному снижению синтеза эстрогенов, нарушается трофическая функция плаценты, формируется состояние первичной плацентарной недостаточности.

Плацентарная недостаточность - состояние плаценты, когда ее функция неадекватна потребностям плода. В это понятие входит уменьшение маточно-плацентарного кровотока и в связи с этим нарушение транспортной и синтетической функции плаценты, уменьшение фето-плацентарного кровотока. В результате - задержка внутриутробного развития, ранняя гибель плода. Критерий плацентарной недостаточности - уменьшение массы плодов и массы новорожденных.

У детей, масса которых при рождении была менее 2000 г. чаще бывают нарушения поведения, эмоционального равновесия, концентрации внимания; они легко возбудимы, беспокойны, их способность к интеграции нарушена; нередко выявляются "малые" повреждения мозга - косоглазие, гиперреактивность, гиперкинезия (субклиническая форма эпилепсии).

Гипоксия плода и новорожденного

Поступление кислорода к плоду зависит от кровообращения в матке, определяемое гемодинамикой материнского организма, активностью миометрия, через который проходят сосуды, связанные с материнской частью плаценты.

При нормальной беременности физиологические колебания интенсивности маточно-плацентарного кровотока не оказывают повреждающего действия на плод; более того они тренируют его приспособительные реакции на некоторое уменьшение кислорода в материнском организме. При снижении маточно-плацентарного кровотока ниже

нормы даже физиологические колебания количества крови, поступающей в плаценту, могут быть патогенными для плода.

Гипоксия плода (внутриутробная) возникает при ограничении поступления O_2 ; в ее основе - расстройства кровообращения, проявляется нарушением ритма сердечных сокращений плода.

При нарушении кровообращения возникает вторичная плацентарная недостаточность, нарушаются все функции плаценты - дыхательная, трофическая, защитная, выделительная, гормонообразовательная. Это ведет к нарушению трофики плода, его физиологической незрелости (неспецифическая фетопатия).

В основе гипоксии новорожденного лежат расстройства дыхания. Это состояние, при котором в течение первой минуты после рождения при наличии сердечной деятельности, дыхание не появляется или выражено в отдельных нерегулярных дыхательных движениях. В зависимости от времени возникновения гипоксия подразделяется на антенатальную (внутриутробную), перинатальную (развивающуюся в родах) и постнатальную (возникшую после родов).

По характеру причин предложено различать три группы гипоксии:

1. Гипоксия, возникшая вследствие заболеваний материнского организма, ведущих к снижению содержания кислорода и нарастанию концентрации углекислоты в крови (дыхательная и сердечная недостаточность, гипотония, гипертония, кровопотеря и др.).

2. Гипоксия, обусловленная нарушением маточно-плацентарного кровообращения (сдавление или разрыв пуповины, преждевременная отслойка плаценты, переносенная беременность, anomальное течение родового акта).

3. Гипоксия плода, обусловленная его заболеваниями (гемолитическая болезнь, врожденные пороки сердца, пороки развития центральной нервной системы, инфекционные болезни, нарушения проходимости дыхательных путей).

По длительности течения различают острую и хроническую гипоксию плода и новорожденного. При острой гипоксии в основе приспособления лежат рефлекторные и автоматические реакции, обеспечивающие увеличение минутного объема сердца, ускорение кровотока, повышение возбудимости дыхательного центра. Уменьшается поступление крови к органам, от которых не зависит немедленное выживание плода и увеличивается или сохраняется снабжение кровью мозга и сердца, а также плаценты. Благодаря комплексу сердечно-сосудистых защитных реакций мозг плода страдает меньше других органов.

При хронической гипоксии главную роль играют метаболические процессы, связанные с увеличением синтеза ферментов в клетках; кроме того, увеличивается поверхность и вес плаценты, нарастает емкость капиллярной

сети ее фетальной части, увеличивается объемная скорость маточно-плацентарного кровотока, ускоряется созревание ферментных систем печени.

В патогенезе внутриутробной гипоксии ведущую роль играют нарушения проницаемости сосудистой стенки, периваскулярный отек, кровотечения *per diapedesin*, разрыв сосудов, кровоизлияния.

Гипоксия в период органогенеза и плацентации вызывает разнообразные нарушения внутриутробного развития: гибель эмбрионов (эмбриотоксический эффект); возникновение разнообразных аномалий развития (тератогенный эффект); замедление развития (пренатальная дистрофия).

Наиболее тяжелыми последствиями являются: а) кровоизлияния в мозг (76% повреждений), приводящие к гибели плода или нарушениям в последующем функций центральной нервной системы; б) сосудистые опухоли - ангиомы, обусловленные повреждением капиллярной стенки, последующей пролиферацией эндотелия, формированием новых сосудов; в) торможение развития мозговых капилляров, задержка формирования сосудистых сплетений боковых желудочков мозга и как следствие - уменьшение числа нейронов в коре головного мозга.

В настоящее время гипоксии отводится ведущее патогенетическое значение в перинатальной заболеваемости и смертности.

Дети, родившиеся в состоянии гипоксии, часто страдают в периоде новорожденности неврологическими расстройствами, отстают в умственном развитии, относятся к трудновоспитуемым. Высокая смертность от пневмонии, септических осложнений и др. заболеваний причинно бывает связана с перенесенной внутриутробной гипоксией. Она является также патогенетическим моментом в нарушениях нервно-психического характера у детей дошкольного и школьного возраста. Вместе с тем, как показал эксперимент, у потомства, эмбриогенез которого проходил в условиях хронической слабо выраженной гипоксии, функциональная система кислородного снабжения тканей оказывается устойчивее к действию острой гипоксии, в постнатальном периоде.

Перегревание и охлаждение материнского организма

Перегревание и охлаждение сопровождается включением механизмов теплорегуляции, направленных на восстановление температуры тела беременной (сужение и расширение сосудов), что меняет васкуляризацию плаценты, вызывает расстройства кровообращения плода, нарушение его развития или гибель. Установлено, что в условиях производства, где женщина подвергается длительному перегреванию, учащаются случаи гипоксии плода, заболеваемость новорожденных и аномалии развития; гипертермия на 10-14 неделе беременности вызывает гибель пролиферирующих клеток мозга и приводит к возникновению микроцефалии.

Нарушение питания материнского организма

Для поддержания собственного гомеостаза и реализации своих метаболических возможностей плод должен бесперебойно получать от матери разнообразные питательные вещества (белки, жиры, углеводы, витамины, микроэлементы и др.), необходимые как для синтеза его тканевых элементов, так и для покрытия энергетических затрат. Особенно важно это в ранние сроки беременности, в период имплантации и плацентации.

Так по данным ВОЗ для образования новых тканей в материнском организме, для роста и сохранения плода необходимо в течение беременности 900-950 г. белка, а после 3-й недели - 2500 ккал в сутки. Особенно важно достаточное содержание в пище незаменимых аминокислот .

Большую опасность для плода представляет гипогликемия, которая может нарушить развитие мозга, привести к врожденной кардиомегалии; при недостатке жиров нарушается процесс миелинизации мозга; дефицит витаминов в момент имплантации и плацентации приводит к гибели и резорбции эмбрионов. Так, авитаминоз А и В₁, может вызвать рассасывание эмбриона; В₁₂ - гидроцефалию, заячью губу, аномалии глаз. В₂ - аномалии скелета и т.д.

Последствия недоедания и голодания беременной женщины проявляются у плода пренатальной дистрофией, врожденной гипотрофией, аномалиями развития, а также абортми, мертворождениями; у ребенка нарушаются способность к интеграции получаемой информации, абстрактное мышление, обучаемость, укорачивается период внимания, возникает апатия, неуровновешенность. Наиболее чувствительным к голоданию оказывается мозжечок, и потому распространенным последствием недостаточного питания плода оказывается нарушение моторной координации (неуклюжесть детей).

Микроэлементозы

Большое практическое значение имеет проблема эмбриотоксичности и фетотоксичности микроэлементов, т.к. значительное число женщин работает в промышленности и в условиях производства и нередко соприкасается с действием тяжелых металлов, что очень опасно для плода и вообще для потомства. По данным ВОЗ (1984) особенно опасен контакт матерей не с одним, а с несколькими химическими агентами. Гибель эмбриона может быть связана как с избытком некоторых элементов, так и с их дефицитом. Заболевание, синдромы, патологические состояния, вызванные избытком, дефицитом или дисбалансом микроэлементов в организме получили название м и к р о э л е м е н т о з ы. В настоящее время установлено влияние микроэлементозов матери на развитие эмбриона и плода. Тератогенное действие на потомство может оказать любой вид микроэлементоза материнского организма.(таблица 1,2)

Таблица 1

Микроэлементы, дефицит которых у матери обуславливает тератогенное воздействие на потомство (по А.П. Авцыну, 1991)

Цинк	Бесплодие, хромосомные аномалии, нарушения или даже отсутствие имплантации, смерть плода, микро- и анофтальмия, синдактилия, дефекты формирования нервной трубки, диафрагмальные и брюшные грыжи, аномалии скелета, нарушения иммунных и психических функций, синдром респираторного дистресса у новорожденных, отставание роста, анемия.
Медь	Бесплодие, смерть плода, спастические параличи, отсутствие координации движений; тонкие, ломкие кости; сердечная недостаточность, аневризмы, дефекты соединительной ткани, аномалии кожи и волос, слепота, анемия, нарушение иммунных функций, низкая масса тела при рождении.
Марганец	Хондродистрофия, изогнутые (кривые) длинные кости, куполообразный череп, атаксия, склонность к конвульсиям.
Железо	Бесплодие, смерть плода, низкая масса тела при рождении, функциональные нарушения иммунитета и интеллекта. Аномалии развития скелета, в частности костей черепа.
Йод	Бесплодие, задержка психомоторного развития, глухонмота, спастические параличи, связанное с зобом замедление роста, врожденная микседема.
Селен	Гибель плода

Таблица №2

Микроэлементы, избыток которых может оказывать эмбрио- или фетотоксическое действие различной степени тяжести (по А.П. Афцыну, 1991)

Медь	Эмбриоцидное действие
Цинк	Эмбриоцидное действие и перинатальная смерть
Марганец	Эмбриоцидное действие
Свинец	Стерильность, некроз плаценты, выкидыши, перинатальная и неонатальная смерть, замедление роста, аномалии поведения, связанные с нейротоксическим действием свинца.
Кадмий	Хромосомные аномалии, эмбриотоксическое действие, аномалии строения лица и нервной трубки, изменение скелета.
Ртуть	Неорганические формы – относительно низкая токсичность; органические соединения (например, метилртуть) – нейротоксическое действие.
Мышьяк	Дефекты формирования нервной трубки, микрогнатия, аномалия скелета и мочеполовой системы, замедление роста.
Селен	Эмбриотоксическое действие, аномалии скелета и конечностей, дефекты формирования глаз.
Литий	Понижение фертильности, расщепление неба, аномалии глаза и уха, поражение печени.
Железо	Аномалии поведения, связанные с нейротоксическим действием железа; нарушения иммунных функций.

Инфицирование материнского организма и плода

Трансплацентарная передача инфекции может происходить на протяжении всего интранатального периода. Тяжесть поражения определяется недоразвитием у эмбриона сосудистой системы, неспособностью отвечать воспалительной реакцией на повреждение, отсутствием фагоцитарной реакции и способности к локализации воспалительного процесса. Генерализация обусловлена недостаточностью тканевых барьеров, препятствующих распространению инфекции. Бациллоносительство матери, инфекционная лихорадка, эпидемический гепатит, токсоплазмоз, вирусные инфекции могут явиться причинами развития пороков, внутриутробной гибели плода, мертворождаемости. Установлено, что действие на плод вирусных заболеваний как корь, оспа (ветряная и натуральная), краснуха, грипп, полиомиелит, гепатит, свинка проявляется, главным образом, в первые месяцы беременности; таких же как тифы, дизентерия, холера, листериоз, сибирская язва, туберкулез, сифилис, малярия - во вторую и последнюю треть беременности.

Трансплацентарный бластомогенез

Т р а н с п л а ц е н т а р н ы й б л а с т о м о г е н е з (Л.М.Шабад) - возможность появления опухолей у потомства, матери которого подвергались канцерогенным влияниям во время беременности.

Чувствительность организма, его тканей и клеток к канцерогенным влияниям в пренатальный и ранний постнатальный периоды особенно велика. Плацента не представляет собой барьера для канцерогенных веществ, они могут через нее проходить и находиться в ней. У животных (мыши, крысы), подвергавшихся в период эмбриогенеза трансплацентарному воздействию канцерогенов (полициклических ароматических углеводородов, аминоказосоединений, карбонатов и др.) развивались опухоли самых разных локализаций и видов. Наиболее важным условием, определяющим трансплацентарный бластомогенез является воздействие в определенном периоде. Так, введение канцерогенного вещества в течение первой трети беременности (зародышевый период) вызывает, главным образом, эмбриотоксический эффект; во второй трети (период органогенеза) - преимущественно тератогенный эффект; лишь воздействие в течение последней трети беременности (плодный период) приводит в основном к возникновению опухолей у потомства. Даже слабые бластомогенные воздействия в пренатальном периоде, не приводящие сами по себе к развитию опухолей, могут суммироваться с другими такими же слабыми воздействиями в постнатальном периоде и вызывать в итоге развитие новообразований. Имеются сообщения, что трансплацентарный бластомогенез возможен не только у животных, но и у человека. Вероятно, этим путем воздействия канцерогенов (экзогенных и эндогенных), передающихся от родителей к детям можно объяснить происхождение ряда новообразований в детском возрасте - опухолей нервной системы, почек; лейкозов.

Влияние лекарственных и химических веществ

Лекарственные и химические вещества оказывают, главным образом, тератогенный (вызывающий пороки развития) эффект. Таким действием обладают ряд медикаментов, а также химические соединения, применяемые в быту, промышленности, сельском хозяйстве и т.д. Любое химическое вещество может оказать тератогенное действие, если вступит в контакт с эмбриональными клетками, вызовет локализованное повреждение или обусловит подавление темпов развития. Лекарственные вещества и их метаболиты в большинстве случаев могут проникать через плацентарный барьер. На III Международном конгрессе общества перинатальной медицины (1972) был представлен список медикаментов, запрещенных к применению в первые 6 недель беременности. Среди них - АКТГ, аминазин, сульфамидные препараты, седативные средства (талидомид), цитостатики, витамин А и др. Так, например, противосвертывающий препарат - варофорин в результате применения беременными женщинами вызывает у плода общую задержку развития, гидроцефалию, атрофию зрительного нерва и др.; противосудорожный препарат - фенитонин - расщепление верхней губы и твердого неба и пр. Стрептомицин в больших дозах на 3-5 мес. может вызвать глухоту; левомецетин - анемию; хинин, акрихин, избыток витаминов А и Д -

аномалии мозга, глаз, неба, скелета; тетрациклин - нарушение скелета, гипоплазию зубной эмали (зубы коричневого цвета) и т.д.

Патогенное действие на гаметы во время овогенеза или сперматогенеза могут оказать алкоголь, наркотики, никотин. Алкоголь хорошо растворяется в жирах, проникает через мембраны внутрь клетки, повреждает внутриклеточные структуры, главным образом половых клеток, не имеющих нейтрализующих механизмов. Повреждаются хромосомы, гены, митохондрии, лизосомы, мембраны и развивается комплекс специфических уродств - алкогольный синдром (алкогольная болезнь плода, новорожденного, алкогольная эмбриофетопатия). Для этого синдрома характерны: малая масса тела, уродства лица и черепа, микроцефалия, микрофтальмия, эпикант, косоглазие, "рот рыбы", низкий лоб, плоский затылок, седловидная форма носа, пороки развития конечностей, внутренних органов, половых органов; нарушения психики. Наблюдается чаще: у девочек. Зародыш мужского плода, видимо, погибает на ранних стадиях развития (эмбриотоксическое действие алкоголя). После рождения отмечаются гипервозбудимость, одышка, тремор, расстройства сосания, глотания, иногда судороги - синдром алкогольной абстиненции, который исчезает после дачи ребенку 0,5г. алкоголя.

При алкоголизме матери на плод влияет продукт распада алкоголя - ацетальдегид, обладающий сильным мутагенным и тератогенным свойством. Он аккумулируется в материнской крови и переходит к плоду. Один из механизмов его повреждающего действия состоит в торможении включения тимидина в ДНК. Считают, что женщины, у которой в крови содержится более 40 мкмоль ацетальдегида не должны рожать.

Описаны также "наркоманийный" синдром, "табачный" синдром (никотиновая эмбриофетопатия).

Курение в любом триместре беременности оказывается патогенным для плода: создает у него состояние хронического стресса, подавляет дыхательные движения, снижает число эпизодов дыхания, учащает периоды апное.

Плод курящей женщины живет в условиях кислородного голодания, что повышает риск перинатальной заболеваемости, смертности и постнатальной патологии. Разница веса детей курящих и некурящих матерей составляет 40 – 396 г.

Влияние ионизирующего излучения

Повреждающий эффект радиационного воздействия определяется дозой, видом мощностью ионизирующего излучения, радиочувствительностью, радиорезистентностью тканей и органов, а также стадией внутриутробного развития, на которой произошло облучение. Он может явиться следствием прямого повреждения внутриутробного плода, а также результатом нарушения обмена веществ, ферментативных процессов, проницаемости мембран клеток, органелл и другими изменениями в материнском организме.

Экспериментальными исследованиями установлены общие закономерности реакций эмбриона и плода, особенности развития патологии и генетических последствий облучения. Повреждающий эффект ИИ не является специфическим для ИИ; они могут наблюдаться и при действии других повреждающих агентов. ИИ может вызвать внутриутробную гибель, уродство, расстройство различных функций. По видимому нет пороговой дозы ниже которой облучение не вызывало бы никакого эффекта. Наиболее опасным является первая половина беременности, причем наибольшая поражаемость отмечается в период от момента зачатия до 38 дня. На этом этапе облучение как правило заканчивается внутриутробной гибелью. В период имплантации не зависимо от дозы облучение индуцирует повышенную частоту генных и хромосомных мутаций, причем не летальные мутации стойко передаются из поколения в поколение и являются причиной различных уродств потомства. Воздействие в период органогенеза вызывает тератогенный эффект – различные пороки развития – нарушение роста, развитие, гибель новорожденного. При облучении в плодный период у потомства возникают изменения, характерные для лучевого поражения – лейкопения, тромбоцитопения, геморрагические явления, изменения со стороны иммунной, эндокринной и других систем.

В условиях инкорпорации радионуклидов в организм беременной женщины опасность для эмбриона и плода обуславливается как прямым, непосредственным его облучением, так и опосредованным через организм матери. Мать – носительница радионуклида является постоянным источником, передающим радиоактивность как в период эмбрионального развития (проникновение радионуклидов через плаценту), так и постэмбриональный период (кормление молоком матери). При этом опасность пороков прямо пропорциональна дозе внутриутробного облучения.

И.И. в дозе 0,1 гр. в период органогенеза вызывает повреждение глаз, мозга, нервной системы, скелета, конечностей; облучение в дозе 0,5 гр. приводит к повреждению в любой период беременности: гибель эмбриона в предимплантационный период, патологические изменения в период органогенеза, гибель клеток и гипоплазию тканей в плодном периоде.

У облученных беременных женщин хиромимии и ногосакки рождались дети со значительным отставанием в весе, пороками развития; наблюдалась высокая смертность новорожденных, замедление психического развития потомства.

Имеются данные, что в районах, пострадавших при аварии на ЧС обнаруживается увеличение числа самопроизвольных выкидышей, токсикозов беременности, преждевременных родов, мертворождаемости в 2-3 раза; отмечены грубые уродства у новорожденных; дети находившиеся в момент катастрофы на ЧС в критические периоды цереброгенеза (8-15 неделя беременности) имеют выраженные нарушения функционального состояния головного мозга.

Трансплацентарный бластогенез

Т р а н с и л а ц е н т а р н ы й б л а с т о м о г е н е з (Л.М.Шабад) - возможность появления опухолей у потомства, матери которого подвергались канцерогенным влияниям во время беременности.

Чувствительность организма, его тканей и клеток к канцерогенным влияниям в пренатальный и ранний постнатальный периоды особенно велика. Плацента не представляет собой барьера для канцерогенных веществ, они могут через нее проходить и находиться в ней. У животных (мыши, крысы), подвергавшихся в период эмбриогенеза трансплацентарному воздействию канцерогенов (полициклических ароматических углеводов, аминокислот, карбонатов и др.) развивались опухоли самых разных локализаций и видов. Наиболее важным условием, определяющим трансплацентарный бластомогенез является воздействие в определенном периоде. Так, введение канцерогенного вещества в течение первой трети беременности (зародышевый период) вызывает, главным образом, эмбриотоксический эффект; во второй трети (период органогенеза) - преимущественно тератогенный эффект; лишь воздействие в течение последней трети беременности (плодный период) приводит в основном к возникновению опухолей у потомства. Даже слабые бластомогенные воздействия в пренатальном периоде, не приводящие сами по себе к развитию опухолей, могут суммироваться с другими такими же слабыми воздействиями в постнатальном периоде и вызывать в итоге развитие новообразований. Имеются сообщения, что трансплацентарный бластомогенез возможен не только у животных, но и у человека. Вероятно, этим путем воздействия канцерогенов (экзогенных и эндогенных), передающихся от родителей к детям можно объяснить происхождение ряда новообразований в детском возрасте - опухолей нервной системы, почек; лейкозов.

Влияние возраста родителей

У детей, родившихся от юных матерей (до 16 лет) встречаются достоверно чаще пороки развития опорно-двигательного аппарата, дыхательной системы, чем при возрасте матерей 22-30 лет. При возрасте матери около 35 лет - достоверно чаще пороки развития центральной нервной системы, множественные пороки; 35-45 лет и старше - трисомии по 13, 18, 21 паре хромосом. Отмечена определенная связь возраста отца с расщелинами губы, неба, хондродистрофиями, аномалиями половых хромосом у ребенка. Влияние возраста связано с накоплением половых клеток с поврежденными генетическим аппаратом (влияние вирусов, лекарственных веществ, радиации и др.). С возрастом у женщин ослабевает отбор яйцеклеток для оплодотворения.

Общие закономерности возникновения и механизмы развития патологических процессов во внутриутробном периоде.

Общие закономерности возникновения и развития патологических процессов для взрослого и развивающегося организма едины. Однако, по своим

анатомо-физиологическим особенностям незрелый организм существенно отличается от взрослого, что накладывает свой отпечаток на особенности его патологии.

1. Характер реакций развивающегося организма на действие патогенного агента меняется в процессе внутриутробного развития. Ранним этапом эмбриогенеза на такое воздействие свойственно лишь альтерация; Патогенное воздействие вызывает нарушение формообразовательных процессов, задержку развития, уродства. У плода уже наблюдается пролиферация, но сосудистые изменения слабо выражены, защитная фагоцитарная реакция появляется лишь на 10-12 неделе утробной жизни, носит не заверченный характер, а воспаление с наличием всех признаков обнаруживается только на 4-5 месяцы и протекает по альтеративно-дегенеративному типу.

2. Реактивность плода несовершенна; у него недоразвиты нервная, эндокринная, реперторные, эффекторные, ферментные и др. системы, что обуславливает пониженную резистентность и ограниченность приспособительных реакций.

В связи с недостатком активных средств сопротивления незрелостью защитных барьеров патологический процесс всегда носит генерализованный характер, нарушает дифференцировку тканей, органа, а регенерация идет с гиперпродукцией мезенхимальных элементов, что ведет к фиброзу органа.

3. Чувствительность к повреждающим факторам в течении внутриутробного развития постепенно снижается, приближаясь к таковой у взрослого организма. Характер патологических изменений определяется в значительной степени не специфичностью раздражителя, а временем и местом воздействия повреждающих факторов. Воздействие патогенного агента в первый критический период может привести к гибели или возникновению аномалий общего характера (задержка развития, снижение жизнеспособности плода); повреждения, наносимые во второй критический период вызывают морфологические изменения в том или ином органе, сочетающиеся с аномалиями развития общего характера. При этом, чем раньше действует повреждающий агент, тем более обширные изменения возникают у эмбриона. Установлено, что различные патогенные факторы, действующие в одни и те же сроки вызывают одинаковые изменения; однотипные воздействия, влияющие в разные сроки дают неодинаковый эффект. Например, рентгеновское облучение беременных самок крыс в одной и той же дозе на 10-й день беременности вызывает анэнцефалию, на 11 день - микро- и анофтальмию, на 12-й день - гигантский отек тела, на 14-й день - аномалии конечностей.

Введение в эксперименте патогенного агента в желточный мешок не изменяет органогенеза и его сроков; в то время как нанесение того же вещества на поверхность хорионаллантоиса или введение в его полость нарушает органогенез.

1. На самых ранних стадиях развития эмбрион реагирует на вредное воздействие только гибелью. Плод отвечает на раздражение по разному в

зависимости от силы патогенного фактора: чрезмерное воздействие приводит к гибели или развитию грубой патологии, раздражители средней силы вызывают перезревание систем, компенсирующих нагрузку и недоразвитие других, при слабых воздействиях тренируются приспособительные возможности плода ("физиологический стресс").

Некоторые подходы к диагностике нарушенных функций плода и их лечению. Профилактика внутриутробных повреждений

Патология внутриутробного развития ни в коей мере не ограничивается только вышеприведенными, хотя и наиболее типовыми причинами и механизмами нарушений внутриутробного развития. Поэтому в каждом случае этой патологии с целью разработки профилактики и рациональной терапии, необходимо выяснение конкретно ее этиологических факторов и установление патогенетических механизмов развития. Одна из сложных задач состоит в разработке диагностики нарушений функций плода. Оказалось возможным с помощью ультразвуковых приборов изучить "поведение" плода, в том числе по его двигательным реакциям. Приобретает диагностическое значение несоответствие "поведения" плода этапу его развития, поскольку оно возникает, в частности, при недоразвитии ЦНС и вследствие стрессовых ситуаций. В настоящее время разрабатываются методы лечения плода, включающие восстановление функций ЦНС путем различных воздействий на материнский организм (регуляция ФСМПП), в частности, введением матери препаратов, способствующих транспортной функции плаценты. По-видимому регуляция жизнедеятельности плода через материнский организм может явиться наиболее эффективным способом лечения внутриутробных повреждений (Н.Л. Гармашева).

Существует мнение, что в связи с загрязнением окружающей среды, увеличением в ней тератогенных, мутагенных, канцерогенных факторов можно ожидать в будущем и рост врожденных уродств. Это обуславливает необходимость проведения профилактических мероприятий. Индивидуальные профилактические мероприятия сводятся к предупреждению рождения ребенка с пороком (медико-генетическое консультирование), а также к своевременной профилактике и лечению болезней беременной. Массовые мероприятия должны предусматривать:

- оздоровление окружающей среды в первую очередь прекращение ядерных испытаний и др;
- проверку на тератогенность лекарственных веществ, гербицидов, красителей;
- борьбу с алкоголизмом, наркоманиями, курением;
- улучшение условий труда на вредных производствах;
- ограничение рентгеноскопических и рентгенографических исследований, особенно в детородном возрасте;
- пропаганду генетических знаний.

Литература

Основная:

1. Патологическая физиология. Под ред. Н.Н. Зайко и Ю.В. Быць – Киев; Логос 1996, с 73-77
2. Зайчик А.Ш. Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. «ЭЛВИ - СПб» С.Петербург

Дополнительная

1. Аршавский И.А. Роль гестационной доминанты в качестве фактора, определяющего нормальное или уклоняющееся от нормы развитие зародыша. Акт. вопросы акушерства и гинекологии. М., 1957, с. 320-333.
2. Балахонов А.В. Ошибки развития., «ЭЛВИ-СПб», 2001, 288 с.
3. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. Л. «Медицина», 1985,157 с.
4. Динерман А.А. Роль загрязителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. М. 1980.
5. Клосовский Б.Н. Рахвитие плода, новорожденного и ребенка в условиях действия вредных факторов. Вестн. АМНССР, 1966,6, с. 43-52.
6. Санченков Ю.И., Лобынцев К.С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод. М. Медицина, 1980, 254 с.
7. Тератология человека. под ред. Г.И. Лазюка. М. Медицина, 1979, 440 с.
8. Чантурия А.В., Висмонт Ф.И. Повреждающее действие ионизирующего излучения (патофизиологические аспекты) Мн, 1999, с 22-23.
9. Шабат Л.М. Колесниченко Т.С., Сорокина Ю.Д Трансплацентарный blastomogenesis и органые культуры. М., 1975.
10. Шилова И.В. Клетки плода в крови матери. Мед. генетика, 2002, 2, с. 57-64.
11. Шутова Н.Т., Черникова Е.Д. Патологическая физиология развивающегося организма. Л., 1974, 150 с.