

Патофизиология внутриутробного развития

Доцент И.В.Беляева

Проигенез и киматогенез

Пренатальный (антенатальный) период - от момента образования зиготы до начала родовой деятельности. При доношенной беременности он составляет 9 календарных месяцев, или 40 недель, или 280 дней.

Пренатальный период в биологии называют также киматогенезом .

Репродуктивный возраст родителей, во время которого происходит созревание гамет, - период прогенеза.

Периоды антенатального развития

Гаметогенез – период созревания гамет

Бластогенез — 1 – 15 день - дробление зиготы, образование трофобласта и эмбриобласта.

Эмбриогенез — 16—75 дни - выделение амниона и хориона, закладка плаценты, органогенез.

Ранний фетогенез — 76—180 дни - дифференцировка тканей; плод в конце этого периода приобретает жизнеспособность.

Поздний фетогенез — 181—280 дни – созревание функций плода, инволюция плаценты.

Гаметопатии

1. Гибель зиготы – чаще всего
2. Наследственные болезни и аномалии развития
3. Хромосомные болезни
(«перезревание» половых клеток – нерасхождение хромосом – анэуплоидия)
Полные и мозаичные формы

Бластопатии

1. Нарушение процессов дробления – **мозаичная анэуплоидия**;
2. Нарушение формирования морфологической оси зародыша – **свободные и сросшиеся двойни** (*краниопагус, торакопагус, ишиопагус*), **циклопия, тератома**.
3. Нарушение процессов имплантации (7-8 день) – **гибель зародыша**

краниопагус (краниопагия)



торакопагус







Ишиопагус (пигопаги)

(от греч. $\rho\upsilon\delta\acute{\epsilon}$ — крестец и $\rho\acute{\alpha}\gamma\omicron\varsigma$ — закреплённый)



Роза и Йозефа
Блажек

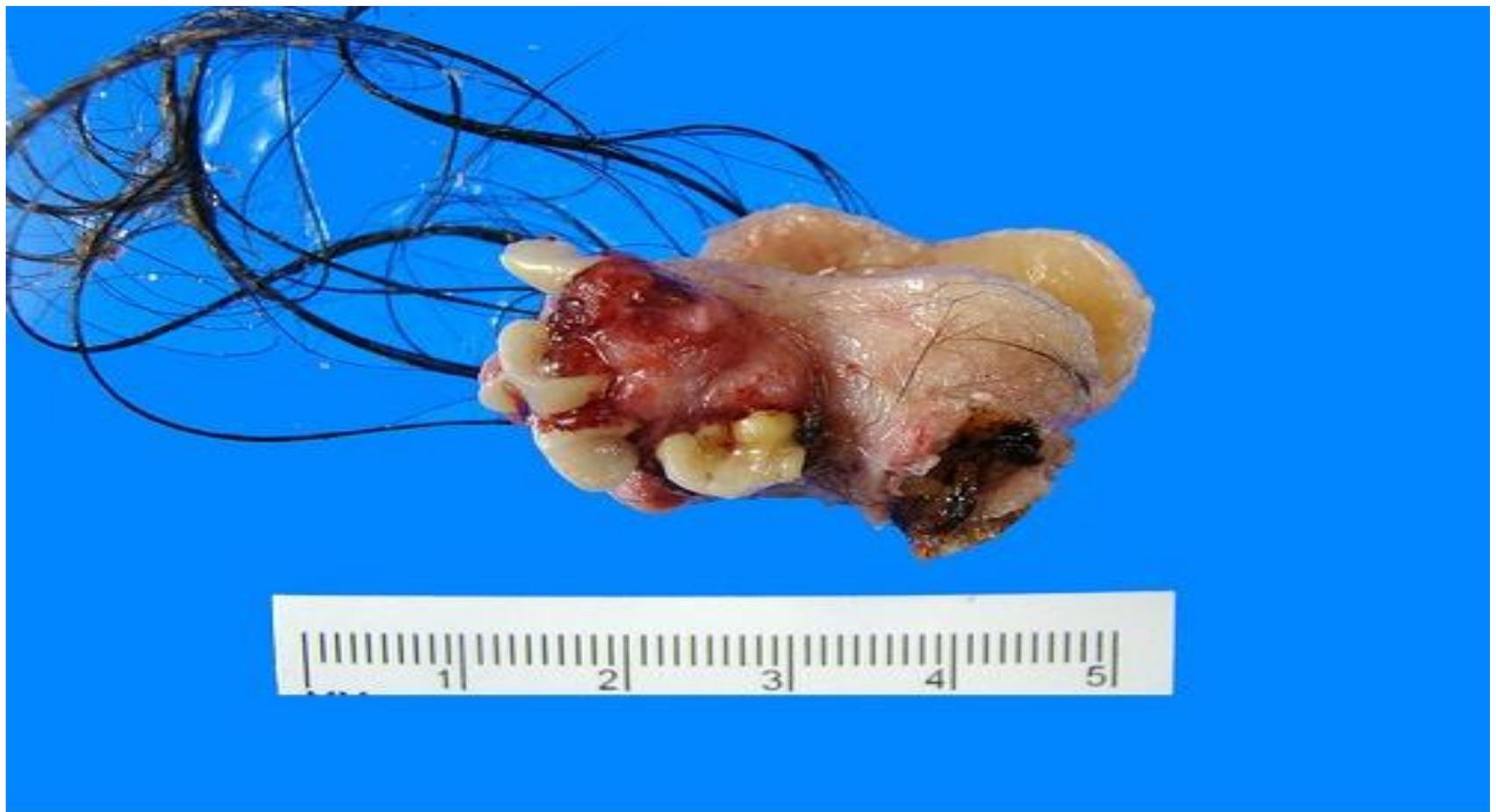
ЦИКЛОПИЯ





ЦИКЛОПИЯ





Тератома - опухоль, представляет собой ткань или даже орган, нетипичный для локализации опухоли: в тератоме могут присутствовать волосы, мышечная ткань, костная ткань, зубы, реже более сложные органы — глаз, туловище, конечности

Эмбриопатии

Нарушение плацентации (3-6 нед.) – гибель эмбриона или его резкая гипотрофия

Нарушение органогенеза –
разнообразные пороки развития
отдельных органов или их сочетание

Анэнцефалия - грубый порок развития головного мозга — полное или частичное отсутствие больших полушарий головного мозга, костей свода черепа и мягких тканей.



Расщелина позвоночника – Spina bifida - порок развития позвоночника.



На 20-й день после зачатия на спинной стороне эмбриона формируется нервная пластинка, края которой смыкаются, образуя нервную трубку.

На 23-й день трубка должна закрываться. Если к 26-му дню часть нервной трубки не сомкнется полностью, у плода может появиться дефект позвоночника.

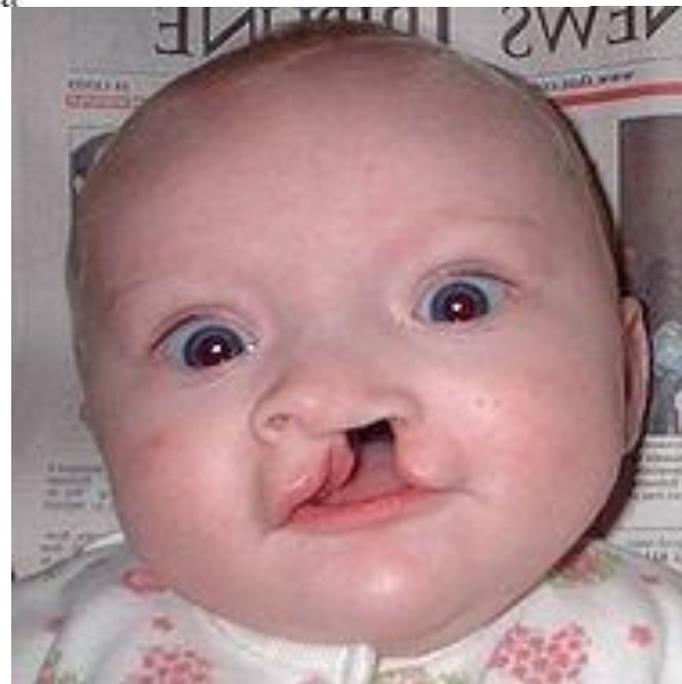


Рис. 2.3. Односторонняя расщелина нёба



Рис. 2.4. Двусторонняя расщелина нёба

ТИПИЧНЫЕ
расщелины лица
являются
наиболее
распространенны
ми видами ВПР
(96,9%)



ФЕТОПАТИИ

Патология раннего фетогенеза

- Пороки развития редки, типичны нарушения гистогенеза
- Персистирование эмбриональных структур
- Сохранение первоначального расположения органов (крипторхизм)
- Гипоплазия органа или всего плода

Патология позднего фетогенеза

- Дизонтогенез на тканевом уровне.
- Инфекционные фетопатии имеют генерализованный характер
- Выражены явления геморрагического диатеза
- Задержка инволюции с избыточной пролиферацией клеток
- Процессы гипертрофии и регенерации идут с преобладанием гиперплазии мезенхимальных тканей (фиброз, фиброэластоз).

**Основные закономерности
патогенеза нарушений
внутриутробного развития**

1. Особенность зародышей всех живых существ – исключительно высокая повреждаемость. По мере развития чувствительность зародыша к действию патогенных факторов понижается: снижается смертность, аномалии развития возникают реже.

2. На фоне постепенного снижения чувствительности к повреждению существуют периоды высокой чувствительности к патогенным факторам – критические или сенситивные периоды.

- I. Критический период – время, предшествующее имплантации и совпадающее с ней – 5-8 дни.**
- II. Критический период – плацентации, совпадающий с органогенезом –**

3-6 нед ВУР

3. Реакция зародыша на действие разнообразных повреждающих факторов внешней среды определяется стадией внутриутробного развития в момент воздействия, а не характером (специфичностью) действующего фактора.

Эта закономерность считается основой теории критических периодов.

воздействия, приводящие к возникновению пороков развития органов.

Один порок может быть вызван различными факторами, действующими в одни и те же сроки эмбриогенеза, и наоборот, один фактор в различные периоды ВУР может приводить к формированию разных пороков.

Тератогенный терминационный период — отрезок времени, в течение которого тератогенный фактор способен вызывать формирование порока

4. Адаптация к беременности

↑ массы тела (6-16 кг) – жир+вода

↑ объем плазмы до 60мл/кг, если нет –
задержка роста и смерть плода

↑ количество эритроцитов

↓ вязкость крови

↑ МО

↑ скорость гломерулярной
фильтрации

Гипервентиляция (прогестерон).

В основе процессов адаптации к
беременности – влияние стероидных
гормонов на материнский организм.

Нарушения адаптации к беременности

**Чаще всего встречается синдром
«поздний токсикоз беременных»:**

Протеинурия

↑ АД

**Нарушение водно-солевого обмена
(задержка воды)**

**Вследствие этих нарушений возникает
синдром плацентарной
недостаточности и отставание в
развитии плода**

Основные формы нарушения ВУР

I. Эмбриотоксический эффект

1. Несовместимая с жизнью мутация
2. нарушение имплантации
3. Резкое нарушение плацентации
4. Грубый порок развития

II. Тератогенный эффект

III. Фетопатии

Инфекционные

Неинфекционные

Асфиксия плода

Патология плаценты

Алкогольная фетопатия

Диабетическая фетопатия

Механизмы тератогенеза

Пороки развития связаны с критическими периодами (КП). КП – это моменты, когда решается судьба дальнейшей дифференцировки, направление которой определяет не только генетическая программа, но также индуцирующее влияние микроокружения.

Эмбриональная индукция – процесс, в котором одна группа клеток побуждает другую к дифференцировке путем обмена химическими веществами.

Нарушение механизмов эмбриональной индукции лежит в основе тератогенеза.

МЕХАНИЗМЫ ТЕРАТОГЕНЕЗА

1. Антифолиевое действие
2. Разрушение клеток зачатка нервной трубки
3. Эндокринные нарушения
4. Оксидативный стресс
5. Нарушение ангиогенеза
6. Блокада рецепторов, ферментов

ТЕРАТОГЕННЫЕ СИНДРОМЫ

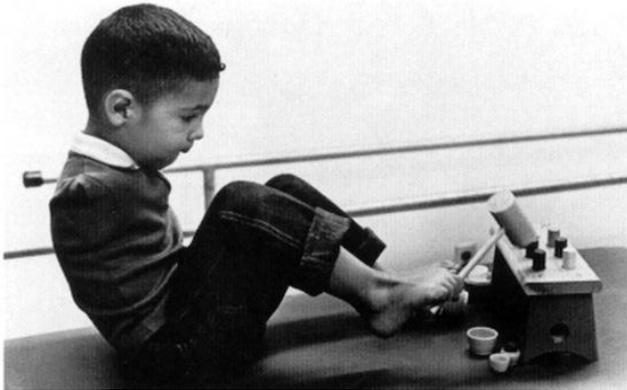
С-м коревой краснухи (с-м Грегга)



Множественные пороки развития и нарушения.
Чаще других:
катаракта, глаукома
Глухота,
микроцефалия

Эпидемия в США 1963-1965 гг.
1 800 000 инфицированных
20 000 смертей плода
30 000 детей с пороками развития

Талидомидный синдром



Прием талидомида
на 4-10 неделе
беременности.
Самые частые
пороки - дисмелии

Алкогольный синдром плода

1. Гипотрофия
2. Энцефалопатия
3. Лицевой дисморфизм
4. Пороки и аномалии развития
5. Абстиненция
6. Нервно-психические, эндокринные расстройства

Диабетический синдром

Эмбриопатия: каудальная дисплазия, другие пороки развития.
Фетопатия: крупный новорожденный, эндокринные нарушения, ОРДС, функциональная незрелость

Тератогенное действие химических агентов

Пестициды
Зооциды
Гербециды
Фунгициды
Инсектициды

1. Кумулятивный эффект
2. Аварийный выброс

Пестицид ДДТ
(дихлордифенилтрихлорэтан)
Гербецид «agent orange»
(Колумбия, Вьетнам)
Диоксин – побочный продукт
этого гербецида – самый
опасный из всех ядов. Во
Вьетнаме применили 5 тонн
диоксина.
1976 г. В г. Севезо (Италия) –
взрыв котла с
трихлорфенолом, его
побочный продукт диоксин

Agent Orange – агент Оранж

Смесь дефолиантов и гербицидов, содержала

значительные концентрации диоксинов,

Применялся американской армией во Вьетнамской войне с 1961 по 1971 годы

Американцы распылили на 10 % территории Южного Вьетнама 77 миллионов литров дефолианта «Агент Оранж».

Из трёх миллионов вьетнамцев — жертв химиката к настоящему времени свыше миллиона человек в возрасте до 18 лет стали инвалидами.



Тератогенное действие лекарств

- **Противоопухолевые препараты** (аминоптерин вызывал аборт при использовании на 3-8 неделе пороки развития) вызывают нарушение: деления клеток, синтеза нуклеиновых кислот и белка, энергетического обмена
- **Иммунодепрессанты** - тератогенное действие сходно с противоопухолевыми препаратами
- **Антикоагулянты** – варфарин – аномалии глаз, мозга, конечностей

- **Изотретиноин** – синтетический аналог витамина А, применяется для лечения кожных заболеваний, о. промиелоцитарного лейкоза – очень сильный тератоген – эмбриотоксический и тератогенный эффекты
- **Противосудорожные препараты** – антифолиевое действие, вызывают дефекты неба и губ, нервной системы, сердца, скелета
- **Салицилаты** – в больших дозах повышают риск возникновения аномалий ушей и глаз, расщелины твердого неба.
- **Антикоагулянты (варфарин)** – аномалии глаз, мозга, конечностей.

Тератогенные механизмы лекарств

Определяющими факторами
являются:

- возраст зародыша
- продолжительность действия
и доза
- генетическая
восприимчивость

Тератогенное действие радиации

Поражение нервной системы.
Летальный эффект – при действии
в 1 критический период.
Тяжелое отставание в умственном
развитии при дозе 0.3 кюри.
Радиация стимулирует P-53-
зависимый апоптоз.

Асфиксия плода

Асфиксия плода и новорожденных – самая частая причина перинатальной смертности – форма действия на плод гипоксии

После 38 недель развития – старение плаценты – физиологическая гипоксия и физиологический ацидоз.

Развиваются механизмы адаптации к гипоксии:

- со стороны матери
- со стороны плода