

Н. В. Кокорина, Л. В. Грак,
Е. Н. Альферович

ТЕРАТОГЕНЕЗ





Учреждение образования
«Международный государственный экологический
институт имени А. Д. Сахарова»
Белорусского государственного университета

Н. В. Кокорина, Л. В. Грак, Е. Н. Альферович

ТЕРАТОГЕНЕЗ

Учебно-методическое пособие

Минск
«ИВЦ Минфина»
2018

УДК 611.012(075.8)
ББК 28.703+52.5
К59

Р е ц е н з е н т ы:

кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры генетики
биологического факультета БГУ *С. В. Глушен*;
кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры экологической
медицины и радиобиологии МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ *М. В. Синелева*

Кокорина, Н. В.

К59 Тератогенез : учебно-методическое пособие / Н. В. Кокорина,
Л. В. Грак, Е. Н. Альферович. – Минск : ИВЦ Минфина, 2018 – 64 с.
ISBN 978-985-7205-89-9.

Подробно рассмотрены вопросы процессов регуляции эмбриогенеза и механизмы возникновения экологически индуцированных врожденных аномалий и пороков развития, значение критических периодов эмбриогенеза и последствий действия на организм зародыша тератогенных факторов, а также пути профилактики нарушений процессов развития. Материал может быть использован студентами в ходе лабораторно-практических занятий.

Предназначено для проведения занятий по курсам «Биология индивидуального развития», «Эмбриология» со студентами второго курса факультета экологической медицины, а также для самостоятельной работы студентов других специальностей.

УДК 611.012(075.8)
ББК 28.703+52.5

ISBN 978-985-7205-89-9

© Кокорина Н. В., Грак Л. В.,
Альферович Е. Н., 2018
© МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ТЕРАТОЛОГИИ.....	5
РАЗДЕЛ 2. ЭТАПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ.....	9
РАЗДЕЛ 3. КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ.....	14
РАЗДЕЛ 4. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ	19
4.1. ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ	19
4.2. ТЕРАТОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ.....	21
4.3. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТЕРАТОГЕНЕЗА	23
4.3.1. КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТЕРАТОГЕНЕЗА	24
4.3.2. ТКАНЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТЕРАТОГЕНЕЗА	25
РАЗДЕЛ 5. КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ.....	27
РАЗДЕЛ 6. АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ (КИМАТОПАТИИ)	34
РАЗДЕЛ 7. МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	42
7.1. МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	42
7.1.1. НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ	43
7.1.2. ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ	47
РАЗДЕЛ 8. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ	50
8.1. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	50
8.2. ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ МОНИТОРИНГА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ	52
8.3. МОНИТОРИНГ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ	54
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ	57
ЛИТЕРАТУРА	58
ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ	60

ВВЕДЕНИЕ

Современная тератология – это медико-биологическая отрасль науки, которая исследует условия и закономерности возникновения патологических состояний, формы отдельных частей и систем организма. Основные задачи этой науки заключаются в изучении законов патологических преобразований, в поиске их причин, в разработке мер для предотвращения пороков развития.

Врожденные пороки развития (ВПР) в последние десятилетия в мире занимают основное место среди причин мертворождаемости, младенческой и детской заболеваемости, инвалидности, смертности.

Врожденная патология, вызванная нарушениями развития плода, наблюдается приблизительно у 2–3 % новорожденных и является наиболее частой причиной неонатальной смертности и заболеваемости. По данным ряда авторов врожденные пороки развития (ВПР) обнаружены у 18 % мертворожденных, у 25,6 % детей, умерших в перинатальном периоде, у 50 % детей, умерших в течение первого года жизни. Примерно 70 % всех оплодотворенных яйцеклеток не развиваются, а причина их гибели в основном приходится на хромосомные и генные мутации.

Установлено, что в 40 % случаев причиной нарушения развития являются мутации, в 10 % – средовые факторы, 50 % – пороки мультифакториального происхождения.

Факторы, способствующие росту частоты врожденных дефектов развития: загрязнение окружающей среды веществами, имеющими тератогенное и мутагенное действие; увеличение возможности контакта населения с источниками ионизирующего излучения и химическими мутагенами; отсутствие жесткого контроля на тератогенность новых химически веществ, в том числе применяемых в быту, промышленности и сельском хозяйстве; не всегда оправданное сохранение беременностей, протекающих с угрозой выкидыша.

Всемирная организация здравоохранения относит ВПР к группе экоассоциированных заболеваний, которые являются индикаторами состояния окружающей среды. В антенатальном периоде развития детей большую значимость имеют условия среды, в которой развивается ребенок. На протяжении всего эмбрионального периода зародыш проявляет высокую чувствительность к действию самых разных повреждающих факторов как экзогенной, так и эндогенной природы. Выявление в каждом конкретном случае причины развития врожденного дефекта позволяет уменьшить риск повторного рождения ребенка с аналогичным пороком. Для осуществления эффективных профилактических мероприятий необходимо знание условий, способствующих возникновению нарушения антенатального развития.

РАЗДЕЛ 1.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ТЕРАТОЛОГИИ

Врожденные пороки развития известны с глубокой древности, поскольку изменения формы тела всегда привлекали к себе внимание человека. Наскальные рисунки в Австралии, нанесенные много тысячелетий назад, изображают сросшихся близнецов. Известно древнеегипетское (свыше 5 тыс. лет назад) изображение больного с хондродисплазией. В вавилонской клинописи (3800–2000 лет до н. э.), переведенной и изданной Британским музеем в 1870 г., имеется таблица, в которой определено 62 вида врожденных пороков.

В древности люди давали фантастические объяснения возникновения пороков. Этому способствовали мифы о сфинксах (голова женщины с туловищем льва), кентаврах (получеловек-полулошадь), гарпиях (птица с головой женщины), фавнах (юноша с козлиными ногами). Однако уже и тогда известны материалистические подходы к трактовке происхождения врожденных пороков. Гиппократ, например, объяснял происхождение некоторых пороков механическими воздействиями на матку (травмы, давление).

Знания по тератологии пополнились в связи с использованием морфологического метода исследования трупов и плодов. Эти исследования позволили описать многие пороки и наряду с методами сравнительной анатомии легли в основу теории останковки развития (J. Meckel), согласно которой возникновение большинства пороков человека объяснялось как результат останковки в развитии эмбриогенеза и в определенной мере повторение филогенеза. Многие вопросы этиологии и патогенеза врожденных пороков были разрешены при помощи экспериментальных методов исследования. Первые попытки получить в эксперименте на гидрах нарушение развития принадлежат А. Trembley (1744).

Значительный вклад в развитие тератологии внесли отечественные выдающиеся эмбриологи К. Вольф (1733–1794) и К. Бэр (1792–1876), с именами которых связаны первые исследования по тератологии в России. Начало тератологическим исследованиям было положено указом Петра I о создании в Петербурге в 1718 г. Кунсткамеры («Музея уродливостей»). Работая на материалах этого музея, отечественные эмбриологи (К. Вольф, К. Бэр, И. Меккель) пытались объяснить причины и механизм формирования пороков. Они полагали, что уродства являются не причудами природы, а следствием нарушения эмбрионального развития.

Как наука тератология стала развиваться с начала XIX в. И. Сент-Илер, используя экспериментальный метод для выяснения причин нарушения развития, изучил и систематизировал огромный материал по уродствам и предложил называть науку об уродствах тератологией.

Мощным стимулом развития тератологии послужило открытие в 1941 г. тератогенного действия вируса коревой краснухи. Грегг (Gregg, 1941) документально подтвердил, что у женщин, перенесших краснуху (немецкую корь) в первой трети беременности, в одном из шести случаев рождались дети с катарактой, болезнями сердца и глухотой. Эпидемия краснухи в 1963–1965 гг. вызвала гибель 20 тыс. плодов и рождение 30 тыс. детей с врожденными пороками развития.

Широкое применение в тератологии основных положений генетики значительно обогатило знания об этиологии и патогенезе врожденных пороков и резко расширило возможности их профилактики. Особая роль в этом принадлежит открытию в 1959 г. хромосомной этиологии ряда давно известных синдромов (Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского–Тернера).

В 1968 г. К. Джонс и Д. Смит описали синдром алкогольной эмбриофетопатии. Для него характерна врожденная гипоплазия и постнатальный дефицит роста и массы тела, общая задержка физического и психического развития, умеренно выраженная микро- и гидроцефалия, короткие и узкие глазные щели, узкий скошенный лоб, гипоплазия нижней челюсти.

Тератогены всегда сопровождали человека. Было замечено, что некоторые металлы и растительные продукты вызывают тяжелые аномалии развития как у животных, так и у человека. Кроме того, наше индустриальное общество поставляет сотни новых искусственных веществ, которые ежегодно включаются во всеобщее потребление. Установлено, что пестициды и органические вещества, содержащие ртуть, вызывают нарушения неврологического характера и аномалии в поведении у детей, матери которых во время беременности ели пищу, содержащую эти вещества. Это доказала трагедия, случившаяся в 1965 г. в Японии, когда промышленные отходы, содержащие ртуть, попали в озеро, затем – в рыбу, которой питались жители деревни Минамата, в том числе и беременные женщины. У рожденных ими детей отмечались поражения головного мозга и слепота (болезнь Минаматы).

До 1961 г. было очень мало данных о дефектах развития у человека, вызванных лекарственными препаратами. Однако затем два исследователя независимо друг от друга (McBride, 1961; Lenz, 1962) собрали данные, свидетельствующие о том, что очень слабый транквилизатор талидомид индуцирует появление синдрома врожденных уродств (фокомелия, различные пороки развития сердца, отсутствие ушных раковин, деформация кишечника). В период 1959–1961 гг. после применения беременными талидомида в ряде стран Западной Европы родилось несколько тысяч детей с тяжелыми врожденными пороками (так

называемая «талидомидовая катастрофа»). Эти факты заставили мировую общественность пересмотреть данные, накопленные экспериментальной тератологией и взгляды о надежной внутриутробной защите плода человека от воздействия факторов внешней среды.

Трагедия с талидомидом показала, что возможности моделей с использованием животных не безграничны при определении потенциальных тератогенных воздействий тех или иных лекарственных препаратов. У различных видов животных талидомид по-разному включается в обмен. Беременные мыши и крысы, обычно используемые для тестирования таких препаратов, не дали уродливого потомства при скормливание им талидомида. У приматов чувствительность к талидомиду была аналогична чувствительности к нему человека (рис. 1).

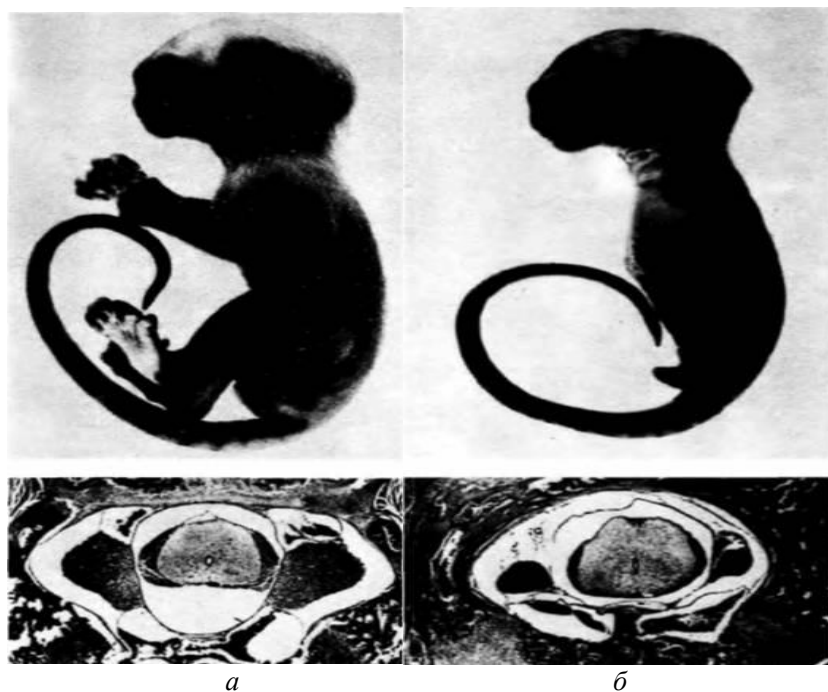


Рис. 1. Действие талидомида на плод мартышки: а – плод контрольной мартышки; б – плод мартышки, подвергшейся воздействию талидомида в дозе 25 мг/кг массы в период между 38 и 46 сут. беременности. Фотографии в верхнем ряду показывают фенотип плода мартышки на поздних сроках беременности. В нижнем ряду – поперечные срезы через спинной мозг на уровне передних конечностей (McBride, Vardy, 1983)

В настоящее время известно свыше 50 тыс. искусственных химических веществ, которые находят практическое применение, и примерно от 200 до 500 новых появляются каждый год. Проблема оценки тератогенного эффекта этих веществ чрезвычайно важна. Существуют модели с использованием животных, на которых мы можем изучать болезни человека. На животных можно проводить эксперименты, чтобы помочь исследователям выяснить механизмы действия тератогенов.

Модели тератогенеза с использованием животных оказались чрезвычайно полезными для выяснения механизмов тератогенеза на клеточном уровне, однако процедура проверки длительная, и ее результаты зависят от межвидовых различий в метаболизме животных. Пока еще нет единого мнения по вопросу о том, как следует испытывать тератогенный эффект химических веществ на зародышах человека.

РАЗДЕЛ 2. ЭТАПЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Каждый организм в процессе развития проходит следующие этапы:

1. *Оплодотворение* – слияние генетического материала мужской и женской половых клеток с образованием одноклеточного организма – зиготы.

2. *Дробление* – процесс многократного митотического деления зиготы с образованием многоклеточного организма – бластулы.

3. *Гастрюляция* – образование многослойного организма (гаструлы) путем перемещения клеток и клеточных пластов. В результате гастрюляции у типичного зародыша обычно образуются три клеточных пласта, называемые зародышевыми листками.

4. *Гисто-, органо-, системогенез* – формирование тканей, органов и систем органов. В процессе дальнейшего развития из наружного листка (эктодермы) возникают эпидермис и нервная система; внутренний листок (энтодерма) образует выстилку пищеварительной трубки и принимает участие в образовании связанных с ней органов (поджелудочной железы, печени и др.) и органов дыхания; средний листок (мезодерма) дает начало нескольким органам (сердцу, почкам, гонадам), соединительной ткани. Во многих органах содержатся клетки, происходящие из разных зародышевых листков. Нередко наружную часть органа образуют клетки одного зародышевого листка, а внутреннюю – другого. Кроме того, при органогенезе некоторые клетки совершают длительные миграции от места, где они возникли, до места окончательной локализации.

Поведение клеток в процессе развития не является только их собственной функцией, оно обусловлено интеграционными связями между клетками, которые возникают в определенных условиях существования и в определенное время индивидуального развития. Как только в результате дробления возникли два первых бластомера, каждый из них становится неразрывной частью новой биологической системы, которая определяет его дальнейшее развитие.

Основными компонентами эмбрионального развития являются:

1. *Клеточный рост*, приводящий к увеличению количества клеток и их размеров. В основе роста клетки лежат гипертрофия и гиперплазия клеточных органелл, накопление клеточных включений. Наряду с митозом рост клеток приводит к увеличению общей массы зачатка.

2. *Клеточная дифференцировка* – появление специфических черт строения клетки, благодаря чему одинаковые клетки в процессе дифференцировки приобретают специфические различия.

Уровни дифференцировки:

- *оотипическая* – возникновение различий в строении разных зон яйцеклетки – процесс, в результате которого возникают различия между отдельными частями зиготы, обеспечивающие разметку пространственной организации будущего зародыша. Оотипическая дифференцировка детерминирует последующие этапы развития;

- *бластомерная* – появление различий у бластомеров – процесс формирования качественно разнородных бластомеров, которые, располагаясь определенным образом, детерминируют дальнейший эмбриогенез и намечают пространственную организацию зародыша;

- *зачатковая* – появление зародышевых листков и зачатков органов, различных по строению. При этом клеточный материал каждого зародышевого листка становится детерминированным в направлении образования определенного круга тканевых производных;

- *гистогенетическая* – появление в одном зародышевом листке зачатков разных тканей – процесс превращения малодифференцированных клеток в специализированные ткани.

3. *Детерминация* – (от лат. *determinatio* – ограничение, определение) – возникновение качественных различий между частями развивающегося организма, которые предопределяют дальнейшую судьбу этих частей прежде, чем возникают морфологические различия между ними. Выбор путей дифференцировки и закрепление окончательного пути развития клетки и представляет собой процесс детерминации. Причиной детерминации является индуцирующее влияние окружения. Детерминация предшествует дифференцировке и морфогенезу, которые обычно начинаются после дробления, в периоде гастрюляции и органогенеза. В ходе эмбрионального развития детерминация предопределяет развитие конкретного зачатка органа или его части.

4. *Эмбриональная индукция* – направление гистогенетического процесса в нужное русло путем выделения одним зачатком веществ – индукторов, действующих на другой зачаток ткани. В качестве индукторов могут быть различные факторы – питательные вещества, кислород, уровень рН, концентрация солей, гормоны, медиаторы. При этом клеточный материал, на который воздействует индуктор, не индифферентен, то есть имеет место не односторонняя индукция, а взаимодействие частей развивающегося зародыша.

5. *Клеточные перемещения* – осуществляются пассивным и активным путем. Пассивные перемещения происходят в результате деления клеток; активные – за счет работы внутриклеточных сократительных структур, связанных через подмембранный слой с поверхностными рецепторами. В эмбриогенезе закономерные перемещения клеточных масс – миграция клеток – происходят в фазе гастрюляции, а также в период гисто- и органогенеза. Миграция осуществляется с помощью различных механизмов.

6. *Межклеточные взаимодействия* – адгезия (склеивание клеток) и сегрегация (избирательная сортировка клеток) играют важную роль в процессе миграции – зародыш существует как единое целое. Благодаря сегрегации происходит образование клеточных ансамблей, формируются зародышевые листки.

7. *Апоптоз* – генетически запрограммированная гибель клеток, поэтому в ходе эмбриогенеза происходит исчезновение ненужных органов или частей органов. В эмбриогенезе одновременно с ростом тканей происходит регрессия частей эмбриональных зачатков, тканей и органов, инволюция провизорных (временных) органов. В ходе эмбрионального развития высших позвоночных и человека происходят процессы дегенерации органов, которые вначале закладываются, а затем исчезают. Немалое значение имеет процесс гибели клеток при образовании полостей тела или сосудов (так называемая кавитация), имеющих вначале вид тяжей без просвета. Наиболее выражены процессы апоптоза в нервной системе, где в ходе гистогенеза гибнет до 85 % всех нейронов.

Элиминация ненужных клеток необходима в эмбриогенезе при обновлении клеточного состава; при функционировании иммунной системы. В целом эмбриональное развитие происходит с образованием большого избытка клеток, которые своевременно подвергаются апоптозу. Это создает запас клеточного материала и возможность последовательного развития.

Морфогенетические процессы обычно сопровождаются гибелью значительных масс клеток, что обеспечивает последовательную смену популяций клеток в ходе онтогенеза.

При формировании органов в эмбриогенезе апоптоз является механизмом постоянного контроля их размеров. Угнетение апоптоза приводит к накоплению клеток (гиперплазия или опухолевой рост); увеличение – к уменьшению количества клеток (гипотрофия, атрофия).

Значение апоптоза в эмбриогенезе:

- формообразование;
- точная регуляция количества клеток в клеточных ансамблях;

- удаление лишних или потенциально опасных клеток;
- удаление опухолевых клеток;
- удаление клеток, инфицированных вирусом.

Таким образом, апоптоз является естественным и генетически контролируемым механизмом морфогенеза, который регулирует число клеток в развивающихся тканях, участвует в перестройке тканей, в исчезновении рудиментарных зачатков, в элиминации дефектных клеток.

Организм человека и окружающая среда составляют неразрывное единство, и между ними существует равновесие, которое достигается благодаря определенным морфологическим и функциональным особенностям организма. Это равновесие обозначается нормой, а соответствующее ему строение тела называется нормальным.

Норма – это гармоническая совокупность таких вариантов строения и функционирования, которая характерна для человека как вида и которая позволяет ему обеспечивать полноценное выполнение биологических и социальных функций.

Врожденные аномалии развития – ВАР (аномалия – *anomalous* – несходный) – это отклонения от нормы, выраженные в различной степени в результате нарушения развития, но не сопровождающиеся нарушениями функций органов и организма в целом.

Врожденные пороки развития – ВПР – стойкие грубые морфологические изменения органов, тканей или всего организма, сопровождающиеся нарушениями функций организма или отдельных органов.

Врожденные уродства – видимые пороки развития, которые обезображивают тело или его части и обнаруживаются при внешнем осмотре.

Периоды антенатального развития человека

Пренатальный (антенатальный) период начинается с момента образования зиготы и заканчивается рождением, у человека исчисляется 280 днями (40 недель). В биологии пренатальный период называют *киматогенезом*.

В ходе киматогенеза выделяют три периода развития:

1. *Период предимплантационного развития*. Начинается с момента образования зиготы и продолжается до момента имплантации (внедрения бластоцисты в децидуальную оболочку на 7–8-й день после оплодотворения). В это время происходит дробление зиготы с последующей дифференцировкой трофобласта и эмбриобласта. Данный период характеризуется отсутствием морфологической связи между зародышем и органами репродуктивной системы женщины,

однако это не исключает тесной функциональной связи. Существует представление об относительной устойчивости зародыша на стадии предимплантационного развития к действию повреждающих факторов внешней среды. В этом периоде развития выражена способность морулы и бластоцисты к полипотентности и регенерации, в связи с чем различные патогенные факторы (гипоксия, ионизирующая радиация, химические агенты и др.) или не нарушают развитие зародыша или приводят к его гибели (эмбриотоксический эффект).

2. *Период эмбриогенеза* – 2–8-я недели развития. После имплантации начинаются органогенез и плацентация, которые в основном завершаются к 3–4 месяцам внутриутробной жизни. В это время происходит образование органов и формирование внезародышевых структур (амниона, хориона). Патологические процессы, развивающиеся в это время, чаще всего проявляются пороками развития различных органов. В результате патогенного действия факторов внешней среды у эмбриона в первую очередь поражаются те органы и системы, которые закладываются в данный момент.

3. *Фетальный период* – 9–40-я неделя внутриутробного развития. Выделяют ранний и поздний фетальный период.

3.1. *Ранний фетальный период* – 9–29-я недели внутриутробного развития. Продолжается органогенез и плацентация, форма тела в основном определена и напоминает форму тела взрослого организма, поэтому при действии повреждающих факторов не происходит формирования грубых пороков. Нарушения развития сопровождаются формированием пороков, связанных с уменьшением массы органов и тканей плода (симметричной формой задержки внутриутробного развития), гипоплазией плаценты.

3.2. *Поздний фетальный период* – 29–40-я недели. Действие повреждающих факторов на плод в данный период развития приводит к нарушению процессов морфофункционального созревания плода, развитию асимметричной формы задержки внутриутробного развития, формированию пороков развития на тканевом уровне. Иммунные и инфекционные факторы вызывают острые внутриутробные заболевания – гемолитическую болезнь плода, гепатиты, пневмонии и др. Многочисленные повреждающие факторы внешней среды могут проявить свой патогенный эффект путем проникновения через плаценту или в результате изменения ее нормальной проницаемости.

РАЗДЕЛ 3. КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ

В процессе онтогенеза существуют периоды повышенной чувствительности организма к повреждающему воздействию факторов внешней среды. Эти периоды получили название *критических периодов развития*.

Каждый этап развития зародыша в целом и его отдельных органов начинается относительно коротким периодом качественной перестройки, сопровождающейся пролиферацией, детерминацией и дифференцировкой клеток. В это время зародыш наиболее восприимчив к воздействию повреждающих факторов, поскольку происходит перестройка его организма от одного морфофункционального этапа к следующему, качественно отличному от предыдущего. Таким образом, в онтогенезе имеются периоды, когда развивающийся организм наиболее чувствителен к действию повреждающих факторов. Такие периоды антенатального развития принято называть *критическими*.

Положение о критических периодах развития впервые было выдвинуто К. Стоккардом в 20-е гг. XX в. Позже теория критических периодов была развита П. Г. Светловым, который считал, что индивидуальное развитие состоит из определенного числа этапов, каждый из которых начинается критическим периодом, за которым следуют этапы видимой дифференциации и роста. При этом наиболее критическими периодами в онтогенезе человека, по мнению П. Г. Светлова, являются периоды имплантации и плацентации, когда происходит гибель поврежденных зародышей в процессе естественного отбора.

Критические периоды совпадают с периодами наиболее интенсивного формирования органов и связаны с периодичностью проявления морфологической активности ядер. Открытие периодичности в морфогенетической функции ядер (исследования А. А. Нейфаха) позволило объяснить положение о критических периодах развития с позиций молекулярной генетики.

В настоящее время известно, что морфогенетическая активность ядер осуществляется за счет синтеза специфических мРНК, которые продуцируют белки, участвующие в процессах морфогенеза (формообразования). Оказалось, что в процессе индивидуального развития наследственный аппарат ядра выдает информацию в зависимости от цитоплазматического окружения не непрерывно, а периодически (порционно). При этом выдаваемый поток информации в период морфогенетической активности обеспечивает формообразовательные процессы в течение определенного периода, затем

в цитоплазму посылается очередная порция мРНК. Иными словами, информация выдается ядром не непрерывно, а периодически.

Исследованиями А. А. Нейфаха было доказано, что всем эмбриональным зачаткам присуща периодичность морфогенетической функции ядер. При этом обнаруживаются специфические особенности каждой закладки, которые проявляются в различиях временных интервалах чувствительности к подавлению ядерной функции. Соответствующая периодичность морфогенетической активности ядер была обнаружена и в постнатальном онтогенезе, когда завершаются процессы специализации клеток (при дифференцировке хрусталика, мышц, гемопоэзе и др.). Периодичность морфогенетической функции ядра объяснила концепцию о критических периодах развития Стоккарда–Светлова.

Критические периоды развития в эмбриогенезе – это периоды наиболее интенсивного формирования органов, когда отмечается повышенная чувствительность зародыша к повреждающему действию факторов внешней среды. Главным признаком критического периода развития является высокая чувствительность зародыша к действию внешних патогенных агентов (тератогенов).

На ранних стадиях эмбрионального развития критические периоды относятся к развитию всего организма, позднее отрицательное влияние определенных факторов сказывается на формировании отдельных органов – тех, которые в данный момент претерпевают наиболее активные формообразовательные процессы.

В онтогенезе человека выделяют несколько критических периодов развития:

- гаметогенез;
- оплодотворение;
- имплантация (5–7-е сутки эмбриогенеза) и начало гаструляции;
- развитие комплекса осевых зачатков, закладка и формирование тканей и органов плода и плаценты (3–8-я неделя);
- стадия усиленного роста головного мозга (15–20-я неделя);
- формирование основных функциональных систем организма и дифференцировка полового аппарата (20–24-я неделя);
- рождение;
- период новорожденности (до 1 года);
- половое созревание (11–16 лет).

В экспериментальной тератологии хорошо известно, что вид порока зависит не только от характера повреждающего фактора (тератогена), но во многом и от времени его воздействия. Предельный срок формирования тех или иных органов, в течение которого

повреждающий фактор может вызвать развитие порока в эмбриональном периоде, называют *тератогенным терминационным периодом*.

Понятие о тератогенном терминационном (от лат. terminus – предел, граница) периоде введено Е. Schwalbe, который впервые отметил значение времени действия тератогенного фактора на развивающийся организм и его причинную связь с развитием врожденного порока. Иными словами, патогенный агент может вызвать врожденные пороки лишь в случае, если он действует до окончания формирования органа. Если время действия патогенного агента совпадает с тератогенным терминационным периодом, он может быть принят как вероятная причина врожденного порока. Если же патогенный агент действует позднее тератогенного терминационного периода, он заведомо не может быть причиной порока.

Каждый врожденный порок имеет свой терминационный период, поскольку сроки окончания формирования каждого конкретного органа, в течение которых тератогенный фактор может приводить к развитию порока, различны (рис. 2).

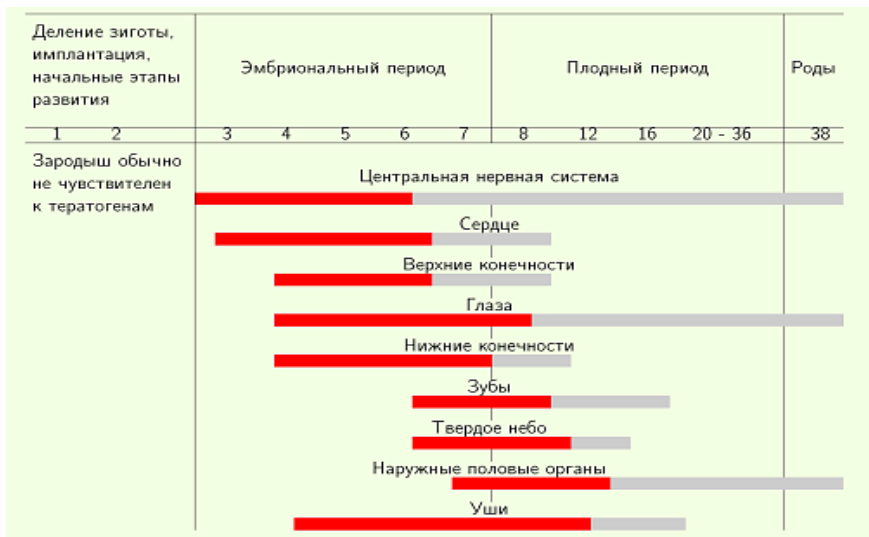


Рис. 2. Критические периоды развития (Мур, 1973)

Однако необходимо помнить, что тератогенный терминационный период имеет значение для установления причины врожденного порока, индуцированного именно тератогенным фактором, поскольку наследственно обусловленный порок связан с мутациями, которые, как правило, произошли у родителей или у более отдаленных предков, а не у ребенка, имеющего данный порок развития.

Аntenатальные периоды развития человека, наиболее чувствительные к действию повреждающих факторов:

- 5–6-е сутки после зачатия являются наиболее уязвимым для зародыша периодом. Это период имплантации и начала гастрюляции. В этот период развития зародыш либо переносит воздействие повреждающих факторов без отрицательных последствий, либо погибает (закон «все или ничего»).

- 3–8 неделя развития – идет процесс формирования плаценты, который совпадает с этапом деления клеток будущих органов и систем плода (органогенез). Поражение зародыша именно в этот период ведет к возникновению врожденных пороков развития. При этом анатомические нарушения возникают в тех органах, которые в момент действия повреждающих факторов активно развивались.

- 15–20 неделя развития – происходит усиленный рост головного мозга.

- 20–24 неделя развития. В этот срок наряду с дальнейшим ростом органов плода происходит становление и развитие важнейших функциональных систем его организма (кровообращения, свертываемости крови, центральной нервной системы и других). Повреждение плода в это время не приводит к пороку развития, но может обусловить возникновение внутриутробной патологии.

- 28–34 недели развития. Повреждающие воздействия, в частности, острые инфекционные заболевания матери, в этот период могут привести к преждевременным родам, рождению маловесных и мертворожденных детей

Повреждающими экзогенными факторами в критические периоды могут быть химические вещества, в том числе многие лекарственные, ионизирующее облучение (например, рентгеновское в диагностических дозах), гипоксия, голодание, наркотики, никотин, вирусы и др. Экзогенные повреждающие факторы, действующие на протяжении данной беременности и нарушающие эмбриональное развитие, называются *тератогенами*.

Вместе с тем следует отметить, что как не существует периодов, когда эмбрион был бы одинаково чувствителен к различным тератогенам, так и нет стадий, когда эмбрион был бы стоек ко всем повреждающим воздействиям

Тератогены действуют в течение определенных критических периодов. Для любого органа наиболее критическим периодом является время его роста и образования специфических для этого органа структур. Различные органы имеют различные критические периоды, хотя период между 15 и 60 сут. беременности – критический для многих органов. Сердце формируется между 3-й и 4-й неделями,

тогда как наружные половые органы наиболее чувствительны к повреждающим воздействиям между 8-й и 9-й неделями. Мозг и скелет чувствительны к вредным влияниям постоянно, начиная с 3-й недели после зачатия до конца беременности и позже (рис. 2).

По степени поражения выделяют следующие критические периоды:

1. Критические периоды для всего организма – повреждающие факторы могут привести к гибели зародыша.

2. Частные критические периоды – существуют в онтогенезе каждого органа, что связано с одновременной закладкой и темпом дифференцировки органов и систем.

3. Критические периоды развития клетки как биологической системы. Имеются данные о критических периодах развития отдельных клеточных органелл.

По срокам поражения выделяют следующие критические периоды:

1-й критический период (0–10 дней) – нет связи с материнским организмом, эмбрион или погибает или продолжает развиваться (принцип «все или ничего»).

В этот период происходит процесс имплантации, нарушение которого может быть связано с аномалиями строения матки (наличии перегородки в полости матки); травмами эндометрия в результате искусственных абортов или воспалительных заболеваний, при наличии миомы матки; при рубце на матке после кесарева сечения и других операций.

2-й критический период (3–8 недели) – период формирования органов, который заканчивается к третьему месяцу внутриутробной жизни и является наиболее чувствительным для развития эмбриона. Воздействие неблагоприятных факторов в это время чаще вызывает развитие врожденных пороков. У эмбриона человека наиболее чувствительными к неблагоприятным факторам являются центральная нервная система, органы зрения, железы внутренней секреции и половые железы, поэтому аномалии этих органов встречаются чаще других.

3-й критический период (18–22 недели) – происходят процессы, связанные с формированием активности головного мозга плода, кроветворной системы, выработки важнейших гормонов, рефлекторных реакций. В этот период происходит становление и созревание важнейших органов и структур (нервной, кроветворной, сердечно-сосудистой систем). Наблюдается снижение чувствительности плода к повреждающим агентам.

РАЗДЕЛ 4.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

4.1. Общие механизмы возникновения пороков развития

Развитие организма на протяжении антенатального периода в значительной степени зависит от нормальной экспрессии генетической информации и взаимосвязи между плацентой и кровотоком матери. При любом патогенном воздействии происходит нарушение нормального хода развития зародыша, то есть нарушение онтогенеза, обозначаемого как дизонтогенез. Дизонтогенез в различные периоды проявляется на разных уровнях – от грубых нарушений развития зародыша, не совместимых с жизнью в доимплантационный период, до ультраструктурных изменений в клетках в позднем фетальном периоде.

Морфогенез (формообразование) – возникновение и развитие органов, систем и частей тела организма как в индивидуальном (онтогенез), так и в историческом развитии (филогенез). Процесс морфогенеза контролирует организованное пространственное распределение клеток во время эмбрионального развития организма.

Морфогенез в процессе развития осуществляется при взаимодействии генотипа зародыша и организма матери и связан с процессами клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза. Эти процессы контролируются сложными взаимодействиями генетических, эпигеномных и внешних факторов, определяющих дифференцировку клеток и морфогенез.

Дифференцировка происходит последовательно в течение всего эмбриогенеза. Основной механизм специализации клеток – дифференциальная активность генов, в результате чего в разные фазы эмбриогенеза синтезируются специфические для каждой стадии ферменты, которые обеспечивают процесс дифференцировки. Если нарушается механизм включения и выключения отдельных блоков генов, это приводит к развитию различных пороков.

Нарушение дифференцировки клеток в любом периоде эмбриогенеза может вызвать агенезии органов, их морфологическую и функциональную незрелость, персистенцию эмбриональных структур. В позднем периоде эмбриогенеза возможна дополнительная ответная реакция со стороны зародыша на воздействие патогенных агентов в виде общепатологических реакций, таких как повреждение тканей, воспалительные процессы, компенсаторно-приспособительные, иммунные реакции. Поэтому возможно сочетание аномалий развития плода с патологическими процессами (формирование пороков сердца с гиперплазией соединительной ткани, сочетание пороков развития головного мозга с наличием некрозов и кровоизлияний).

Возникновение врожденных пороков развития у человека может идти двумя путями – за счет специфических и неспецифических нарушений морфогенеза.

К специфическим относятся нарушения специализации клеток, их взаимораспознавания, адгезии или нарушения чувствительности клеток к определенным воздействиям. Таким путем возникают генетически детерминированные пороки развития.

Неспецифические нарушения морфогенеза обусловлены ишемией или избыточным некрозом внесосудистого происхождения. С действием сосудистого фактора связывают развитие некоторых изолированных и множественных пороков развития. Некроз может быть результатом токсических влияний (вирусы, токсины, в том числе эндогенные) в период активного органогенеза. В этих случаях поражение интенсивно делящихся тканей может распространяться на несколько соседних органов, находящихся в зоне некроза. При этом одна и та же причина может вызывать разные комплексы пороков. В настоящее время существуют убедительные экспериментальные данные в пользу «некротического» происхождения некоторых пороков. Характерной чертой врожденных пороков развития ишемического и некротического генеза является их асимметричность.

Большое значение в патогенезе того или иного состояния зародыша имеет время воздействия на него патогенного фактора. Например, в предимплантационный период зародыш на любое воздействие отвечает нарушением имплантации или нарушением развития эмбрио- и трофобласта в бластоцисте. В период эмбриогенеза почти любое повреждение приводит к развитию того или иного врожденного порока или к гибели эмбриона. Гибель эмбриона в результате тяжелых нарушений в первые 14 недель называется спонтанным (самопроизвольным) абортom, а в более поздние сроки – внутриутробной смертью плода.

Ряд тератогенных факторов обладает способностью вызывать повреждение определенных тканевых зачатков и приводят к развитию определенных видов пороков. 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, то есть тератогенный терминационный период – предельный срок, в течение которого тератогенный фактор может вызвать врожденный порок.

4.2. Тератогенные факторы

Патогенные факторы, приводящие к формированию пороков и способствующие их возникновению, подразделяются на эндогенные и экзогенные.

К эндогенным факторам относятся мутации, которые являются наиболее частой причиной врожденных пороков. Они возникают как в процессе обычных физиологических функций организма, так и в результате дополнительного воздействия с помощью химических, физиологических и биологических факторов. Мутации, возникшие на уровне гена и связанные с изменением их структуры, называют *генными*. К ним относят митохондриальные нарушения, дефекты обмена аминокислот, углеводов, аминоацидурии и др. Мутации на уровне хромосом при нормальном количестве последних называют *хромосомными*. Изменение количества хромосом относят к геномным нарушениям (синдром Дауна, Эдвардса, Патау).

Изменения в генетическом аппарате половых клеток в виде мутаций происходят под действием метаболических нарушений в материнском организме в связи с эндокринной патологией, а также при перезревании половых клеток. «Перезревание половых клеток» – это комплекс изменений в яйцеклетках и сперматозоидах, произошедших от момента их полного созревания до момента образования зиготы. Увеличение времени с момента овуляции до слияния пронуклеусов в процессе оплодотворения приводит к изменению структуры яйцеклетки и как следствие – к увеличению числа аборт и плодов с врожденными пороками.

К экзогенным факторам относятся факторы (тератогены), которые нарушают развитие, воздействуя на протяжении данной беременности и способны вызывать как развитие повреждений без изменения структуры наследственного материала, так и мутации. Тератогенные факторы подразделяются на физические, химические, биологические.

1. Экзогенные повреждающие факторы физической природы: ионизирующее излучение, механическое воздействие (вибрация, маловодие).

2. Экзогенные повреждающие факторы химической природы: этанол, фармакологические препараты, гормоны, токсические вещества, применяемые в промышленности, сельском хозяйстве, в быту, гипоксия.

3. Экзогенные повреждающие факторы биологической природы: инфекционные агенты (вирусы, бактерии, простейшие, грибы).

Экспериментально установлено, что воздействуя в разные периоды эмбриогенеза одним и тем же тератогенным фактором, можно получить различные пороки. Определенная специфичность тератогенных факторов известна и у человека. Ряд тератогенных факторов (например, препараты

талидомид и диэтилстильбэстрол) обладает «тропизмом» к конкретным тканевым зачаткам и вызывает определенные виды пороков. Талидомид поражает преимущественно зачатки мезодермального происхождения, индуцируя различные дисмелии (фокомелия – отсутствие или недоразвитие проксимальных отделов конечностей, рис. 3); антиконвульсанты чаще индуцируют расщелины неба и пороки сердца; антикоагулянт варфарин повреждает эпифизы трубчатых костей. Вместе с тем один и тот же тератогенный фактор может вызывать различные пороки развития, действуя в разные сроки эмбриогенеза.



Рис. 3. Фокомелия

Тератогенные повреждающие факторы могут реализовать свое действие, проникая через плаценту или изменяя ее нормальную проницаемость. Плацента человека относится к гемохориальному типу, что обеспечивает создание тесного контакта между кровью матери и плода. При возникновении осложнений беременности нарушается барьерная функция плаценты, и она становится проницаема для веществ, которые в нормальных физиологических условиях через нее не проходят. Плацента проницаема для большинства лекарственных веществ, применяемых в акушерской практике: закись азота, наркотические анальгетики, витамины, большинство гормонов, сердечных препаратов, антибиотиков и др.

Действие того или иного тератогенного фактора определяется тем, на какой стадии внутриутробного развития он оказывает свое влияние, и в меньшей степени – характером самого фактора.

Установлено, что на реализацию тератогенного эффекта влияют следующие факторы:

- природа тератогена;
- доза тератогена;
- продолжительности воздействия;
- возраст зародыша (срок развития);
- генетическая предрасположенность зародыша;
- генетические особенности организма матери (состояние системы детоксикации).

4.3. Основные механизмы тератогенеза

Нарушение развития зародыша на доимплантационной стадии при обратимых повреждениях клеток характеризуется их восстановлением, при необратимых – приводит к гибели плода.

Эмбриональный период характеризуется возникновением тканей из клеток эмбрионального зачатка и развитием органов и систем организма, взаимодействием генома зародыша и организма матери, ее гормональной и иммунной систем, связан с процессами размножения, миграции, дифференцировки клеток и формообразованием органов и тканей. Все эти процессы регулируются сложной и уникальной системой «мать–плацента–плод», и любые нарушения этой регуляции изменяют нормальный ход эмбрионального развития. Заместительные механизмы репарации поврежденных клеток в этом периоде эмбриогенеза не действуют, поэтому любое нарушение может привести к формированию пороков.

Врожденные пороки после окончания основного органогенеза – это главным образом остановка в развитии, задержка перемещения органа на место окончательной его локализации (неполный поворот кишечника), вторичные изменения, связанные со сдавлением и другими общепатологическими процессами (нарушение кровообращения, воспаление).

Основные закономерности патогенеза врожденных пороков развития:

1. Дизонтогенез (нарушение развития организма) представляет собой сочетание отклонений в развитии на тканевом и клеточном уровнях и реактивных процессов (воспаление, иммунный ответ, регенерация).

2. На поздних стадиях пренатального онтогенеза пороки развития каких-либо органов сочетаются с тканевыми пороками в других органах.

Характер нарушения эмбриогенеза зависит от того, в какой период антенатального развития происходит воздействие патогенного фактора.

Так, в предимплантационный период зародыш на любое воздействие отвечает нарушением или имплантации, или развития эмбрио- и трофобласта в бластоцисте, что приводит к его гибели.

В период эмбриогенеза почти всегда любое повреждение приводит к формированию того или иного врожденного порока.

Поражения в фетальном периоде эмбриогенеза характеризуются, прежде всего, возникновением тканевых пороков.

В зависимости от времени возникновения дефекта развития формируются *простые* или *сложные врожденные пороки*. Чем позже срок возникновения врожденного порока, тем больше вероятность, что

вслед за ним не возникнут патогенетически связанные с ним дефекты рядом расположенных эмбриональных структур – так возникают *простые врожденные пороки развития*. Если же дефект возникает на ранних сроках эмбриогенеза, то вероятность вовлечения рядом расположенных структур достаточно высока – возникает *каскад множественных врожденных пороков развития*.

4.3.1. Клеточные механизмы тератогенеза

Нарушение любого механизма эмбрионального морфогенеза ведет к возникновению врожденного порока. К основным механизмам тератогенеза на клеточном уровне относятся нарушения процессов размножения, миграции и дифференцировки. Чем выше митотическая активность развивающихся тканей, тем чувствительнее они к воздействию тератогенного фактора.

1. *Нарушения размножения* в основном связаны с изменением митотической активности клеток и проявляется как избыточным размножением, так и торможением пролиферативной активности клеток вплоть до полной ее остановки. Результатом таких сдвигов могут быть гиперплазии, гипоплазии или аплазии любого органа или части тела. Любой генетический или средовой фактор, способный активизировать или снижать митотическую активность в процессе эмбриогенеза, может привести к развитию врожденного порока (например, ингибиторы синтеза ДНК, дефицит кислорода, вирус коревой краснухи).

2. В результате *нарушения миграции клеток* могут развиваться гетеротопии, агенезии и ряд сложных пороков. В эксперименте на крысах с введением избытка витамина А показано, что тяжелые симметричные расщелины неба образуются в результате нарушения миграции клеток нейроэктодермального гребня в отростки верхней челюсти.

3. *Дифференцировка* – процесс образования разнородных клеток тканей и органов из однородного эмбрионального зачатка, последовательно происходит в течение всего эмбриогенеза. В основе дифференцировки лежит дифференциальная активность генов, в результате чего в разные фазы эмбриогенеза синтезируются разные специфические изоферменты, с которыми связана специализация клеток и тканей в определенном направлении. Нарушение развития может возникать при отсутствии генов и клеток – продуцентов этих веществ, а также в случаях нарушений в клетках-мишенях. Например, отсутствие реактивности к андрогену в клетках-мишенях зачатков мужских половых органов, обусловленной рецепторами, способными «узнавать» соответствующий гормон, приводит к различным порокам этой системы. Точно так же при отсутствии тестикулярных гормонов у плодов с генетическим мужским полом развиваются половые органы по женскому типу.

Дифференцировка может прекратиться на любом этапе развития, что повлечет за собой рост бесформенной массы недифференцированных клеток, агенезию органа или системы органов, их морфологическую и функциональную незрелость, а также персистирование эмбриональных структур.

4.3.2. Тканевые механизмы тератогенеза

К основным механизмам тератогенеза на тканевом уровне относится гибель клеточных масс, замедление распада и рассасывания клеток, которые подверглись апоптозу в процессе нормального эмбриогенеза, а также нарушение адгезии тканей. Вторичная гибель клеток и тканей, не связанная с апоптозом, может быть обусловлена циркуляторными расстройствами (тромбозом сосудов, их сдавлением, кровоизлияниями) или непосредственным цитолитическим действием патогенных агентов, например, вируса коревой краснухи.

1. *Нарушение адгезивного механизма*, то есть процессов «склеивания», «удержания» и «срастания» эмбриональных структур лежит в основе многих дизрафических пороков (например, незакрытие нервной трубки или уретры).

2. *Физиологическая гибель клеток (апоптоз)* происходит во многих органах в процессе их окончательного формирования. Апоптоз наблюдается при реканализации кишечной трубки в процессе открытия естественных отверстий или при регрессии межпальцевых перепонки в процессе формирования пальцев.

Избыточный распад клеток при нарушении апоптоза может привести к дисмелиям, дефектам перегородок сердца, свищам.

Задержка физиологического распада клеток или замедление их рассасывания вследствие недостаточной макрофагальной функции может приводить к синдактилии, атрезиям, смещению устья аорты, которое сочетается с дефектом межжелудочковой перегородки. Сходной по механизму является замедленная инволюция некоторых эмбриональных структур, например, удлинение функционирования апикального эктодермального гребня, обуславливающее развитие полидактилии.

Различают две формы патологии апоптоза в эмбриогенезе: чрезмерная выраженность апоптоза и его недостаточность.

Чрезмерно выраженный апоптоз эмбриогенеза сопровождается дефицитом клеточной массы в тех или иных участках тела зародыша (агенезия, аплазия, гипоплазия, атрезия, стеноз).

Недостаточность апоптоза в эмбриогенезе приводит к возникновению двух типов тканевых пороков развития: гамартий и хористий.

Гамартии (от греч. hamartia – ошибка, заблуждение) – избыточно развитый нормальный компонент ткани (гемангиомы, пигментные невусы (рис. 4, 5)), хондромы (гамартома легкого (рис. 6)).

Хористии (от греч. $\chi\omicron\rho\iota\zeta\omega$ – отделять, отличать) – появление в органе нехарактерных для него тканевых структур. Примерами наиболее распространенных хористий являются дермоидные кисты различной локализации (рис. 7).



Рис. 4. Капиллярная гемангиома



Рис. 5. Пигментный невус

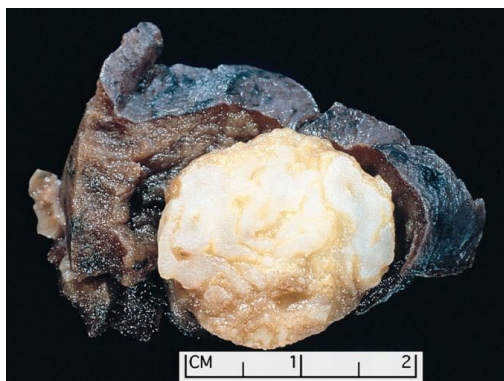


Рис. 6. Гамартома легкого



Рис. 7. Дермоидная киста яичника

РАЗДЕЛ 5.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития (ВПР) – стойкие морфологические изменения органа или организма в целом, выходящие за пределы вариаций нормы и возникающие внутриутробно в результате нарушения развития зародыша либо плода.

ВПР возникают внутриутробно в результате нарушения процессов развития зародыша, причем понятие «врожденный порок» не ограничивается нарушениями развития органов и тканей, а включает в себя также и врожденные нарушения обмена веществ. При этом под врожденными пороками развития понимается целый ряд нарушений: структурные дефекты органов; хромосомные aberrации; наследственные нарушения обмена; внутриутробные инфекции с поражением плода; внутриутробная задержка развития, врожденные иммунологические нарушения и врожденные опухоли (тератомы).

Классификация ВПР затруднена, так как не всегда антенатальная патология выявляется при рождении или в неонатальном периоде, а пороки развития чрезвычайно разнообразны. Существует множество классификаций ВПР: по этиологическому принципу, времени и объекту повреждения, распространенности и локализации изменений.

По этиологическому принципу различают три группы пороков:

- наследственные, возникающие в результате мутации генов или хромосом;
- экзогенные, обусловленные действием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод;
- мультифакториальные пороки – результат совместного действия генетических и экзогенных факторов.

По распространенности в организме ВПР подразделяются на:

- изолированные (одиночные), локализованные в одном органе;
- системные (в пределах одной системы органов);
- множественные (в пределах двух и более систем);
- синдромы и неклассифицированные комплексы.

По объему, тяжести проявления и прогнозу для жизни выделяют:

- летальные – пороки, приводящие к гибели до наступления репродуктивного возраста, чаще сразу после рождения ребенка;
- тяжелые – пороки, требующие срочного медицинского вмешательства в целях сохранения жизни новорожденного и нарушающие в дальнейшем качество жизни больного;
- умеренно тяжелые – пороки, требующие лечения (например, хирургического), но не угрожающие жизни больного и не приводящие в дальнейшем к ухудшению качества жизни.

Наиболее распространена классификация ВПР, основанная на анатомо-физиологических принципах деления тела человека на системы органов (ВОЗ, 1995):

- пороки ЦНС и органов чувств;
- пороки лица и шеи;
- пороки сердечно-сосудистой системы;
- пороки дыхательной системы;
- пороки пищеварительной системы;
- пороки костно-мышечной системы;
- пороки мочевой системы;
- пороки половой системы;
- пороки эндокринных желез;
- пороки кожи и ее придатков;
- прочие пороки.

В соответствии с морфологическими проявлениями выделяют четыре типа ВПР (Л. А. Кученко, 2001):

– *мальформация (malformation)* – стойкий морфологический дефект органа, части органа или большого участка тела, обусловленный нарушением процесса развития под действием внутренних (в том числе наследственных) причин. В этом случае зачаток органа изначально аномален и его дальнейшее развитие не может идти по нормальному пути, нарушается функция пораженного органа.

– *дизрупция (disruption)* – морфологический дефект органа, части органа или участка тела в результате воздействия внешнего повреждающего фактора (тератогена) на изначально нормальный процесс развития;

– *деформация (deformation)* – нарушение формы, размера или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями на нормально развитые органы или части тела плода;

– *дисплазия (dysplasia)* – нарушенная организация клеток в тканях. Дисплазия может носить генерализованный характер, если измененная ткань входит в разные органы и системы.

К врожденным порокам относятся следующие нарушения развития:

– *аплазия (агенезия)* – полное врожденное отсутствие органа (рис. 8, 9) 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 (рис. 10), отдельных фаланг пальцев (рис. 11); «олигогирия» – отсутствие отдельных извилин головного мозга).



Рис. 8. Агенезия носа

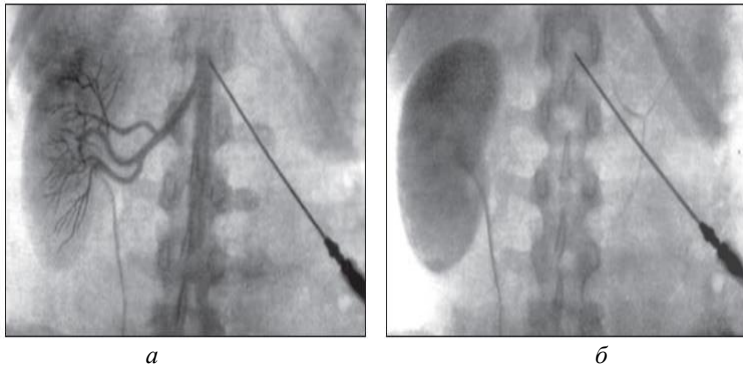


Рис. 9. Аплазия левой почки (транслумбальная аортограмма):
а – артериографическая фаза; б – нефрографическая фаза



Рис. 10. Олигодактилия



Рис. 11. Олигодактилия и гипоплазия фаланг кисти

– *врожденная гипоплазия* – недоразвитие органа (рис. 12), проявляющееся дефицитом относительной массы или размеров органа (микроцефалия – недоразвитие костей черепа и головного мозга, рис. 13). Уменьшение массы тела плода или новорожденного называют «врожденная гипотрофия». По отношению к детям старшего возраста для обозначения уменьшенных размеров тела применяют термин «нанизм» (карликовость, микросомия);



Рис. 12. Гипоплазия левой почки



Рис. 13. Микроцефалия

– *врожденная гипертрофия (гиперплазия)* – увеличение относительной массы (или размера) органа за счет увеличения количества (гиперплазии) или объема (гипертрофии) клеток (рис. 14). 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, «пахиакрыя» – 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»);



Рис. 14. Гипертрофия нижней конечности справа

– *атрезия* – полное отсутствие канала или естественного отверстия (рис. 15);



Рис. 15. Атрезия пищевода

– *стеноз* – сужение канала или отверстия (рис. 16, 17);



Рис. 16. Стеноз пищевода

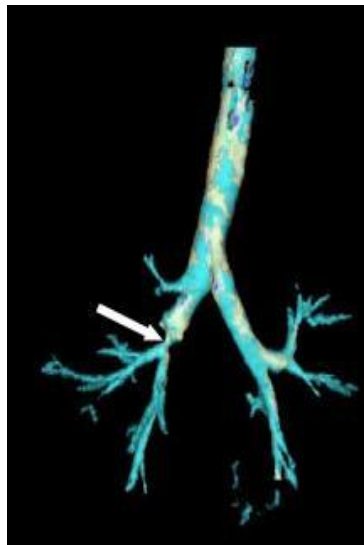


Рис. 17. Стеноз правого бронха

– название пороков, определяющих неразделение конечностей или их частей, начинается с греческой приставки *syn*, *sym* (вместе), например, «синдактилия» – неразделение пальцев (рис. 18), «симподия» – неразделение нижних конечностей;



Рис. 18. Синдактилия

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

– *персистирование* – сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду развития (рис. 19). Одну из форм персистирования представляет дизрафия (арафия) – незаращение эмбриональной щели (расщелины позвоночника, уретры, губы, неба (рис. 20, 21);

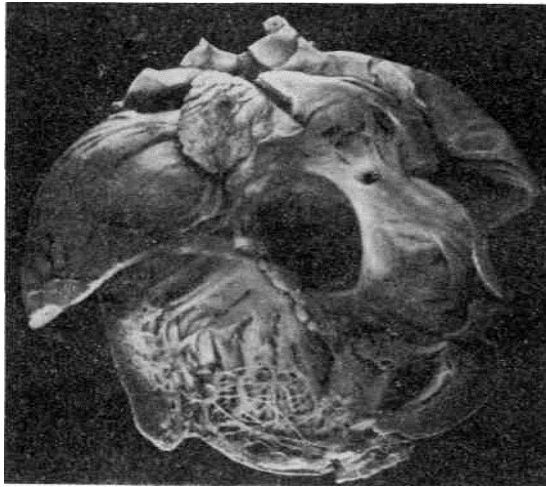


Рис. 19. ВПС-дефект межпредсердной перегородки (открытое овальное окно)



Рис. 20. Врожденная полная расщелина губы и неба

Рис. 21. Врожденная полная расщелина твердого и мягкого неба

– *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 стенки 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, лишенного эпителиальных структур.

РАЗДЕЛ 6. АНТЕНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ (КИМАТОПАТИИ)

Аntenатальный период начинается с момента образования зиготы и заканчивается началом родов. Патология антенатального периода включает в себя все виды отклонений в нормальном развитии человеческого зародыша от момента образования зиготы до начала родов.

Действие того или иного фактора определяется тем, на какой стадии внутриутробного развития он оказывает свое влияние, и в меньшей степени – характером самого фактора.

По времени возникновения тератогенных факторов различают:

– гаметопатии (мутации в половых клетках родителей и ненаследственные изменения в яйцеклетках и сперматозоидах), реализующиеся в виде наследственных заболеваний и синдромов;

– бластопатии (поражение бластоцисты – зародыша первых 15 дней после оплодотворения), реализующиеся в виде двойниковых пороков, циклопии и др.;

– эмбриопатии (возникающие в период от 16-го дня до конца 8-й недели беременности и обусловленные тератогенными воздействиями различных физических, химических, биологических факторов), представляющие собой почти все изолированные и множественные ВПР;

– фетопатии (обусловленные повреждением плода в период от 9-й недели до окончания беременности), представленные редкими пороками дистопий и гипоплазии органов.

Гаметопатии – это наследственно обусловленные врожденные пороки, в основе которых лежат мутации в половых клетках родителей, произошедшие до оплодотворения. Понятие «гаметопатии» охватывает все виды повреждений мужской и женской гаметы (яйцеклетки и сперматозоида). Поражения гамет возникают вследствие патологии гаметогенеза (процесса образования половых клеток). Повреждающие факторы, приводящие к гаметопатиям, могут воздействовать на половые клетки во время их закладки и созревания. Основная патология гамет, имеющая значение в нарушении внутриутробного развития – изменения структуры ДНК, возникающие во время ово- и сперматогенеза до оплодотворения.

Гаметы являются носителями генов, унаследованных ими от родителей и от всех отдаленных предков. В зависимости от того, в каких структурах наследственного аппарата гаметы произошла мутация, возможно развитие различных мутаций: генных, хромосомных или геномных. Наиболее частая причина гаметопатий – спорадические

мутации (мутации в половых клетках родителей ребенка). Крайне редко наследственные заболевания вызывают мутации, произошедшие в зиготе.

Гаметопатии могут быть причинами ВПР, причем они встречаются достаточно часто, например, около 10 % сперматозоидов имеют аномалии хромосом. Клинически гаметопатии проявляются наследственными заболеваниями, формированием ВПР. Тяжелые повреждения гамет могут вести к их гибели, развитию бесплодия и самопроизвольных абортов.

Бластопатии – поражение зародыша в первые 15 дней после оплодотворения, то есть в период бластогенеза. Для этого периода характерна повышенная чувствительность к повреждающим факторам, причем ответная реакция организма реализуется по принципу «все или ничего», то есть зародыш либо погибает, либо в силу большой репаративной способности еще недифференцированных клеток продолжает развиваться без формирования порока. Причиной бластопатии чаще всего являются хромосомные aberrации в сочетании с влияниями среды (эндокринные заболевания матери, гипоксия и др.).

К бластопатиям относятся нарушения имплантации бластоцисты (эктопическая беременность), поверхностная или очень глубокая имплантация бластоцисты в эндометрий, нарушение ориентации формирующегося эмбриобласта в бластоцисте по отношению к эндометрию, аплазия или гибель развивающегося эмбриобласта с образованием пустого зародышевого мешка, аплазия внезародышевых органов, двойниковые пороки. Пустые зародышевые мешки представляют собой бластоцисты, не содержащие эмбриобласт или содержащие его остатки. Иногда в них можно обнаружить амниотические оболочки, пуповину, желточный мешок.

Для бластопатий характерны общие нарушения, которые приводят к патологии развития всего эмбриона. Такие нарушения развития в большинстве случаев несовместимы с жизнью. Большая часть зародышей, поврежденных в результате бластопатий, элиминируется путем спонтанных абортов, причем элиминация, как правило, происходит не в момент повреждения зародыша или даже его гибели, а несколько позднее, обычно через 3–4 недели.

Патогенез двойниковых пороков зависит от вида поражения бластоцисты. Нарушение процесса дробления у человека может проявиться в развитии здоровых разделенных однойцевых близнецов из одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы). При этом каждый бластомер формирует самостоятельный зародышевый диск и первичную полосу. Подобное нарушение дробления не относится к патоло-

гии, поскольку в дальнейшем рождаются здоровые дети (однояйцевые близнецы). Близнецы могут быть *дихоральные* и *монохориальные* (с разной и с общей плацентой). Это зависит от стадии развития зародыша, от сроков, когда произошло раздвоение. Если разделение произошло на стадии морулы, то, вероятней всего, произойдет развитие дихориальных близнецов (рис. 22). Нередко отдельные однояйцевые близнецы обнаруживают сходные аномалии развития, что свидетельствует о генетической (наследственной) природе этой патологии.

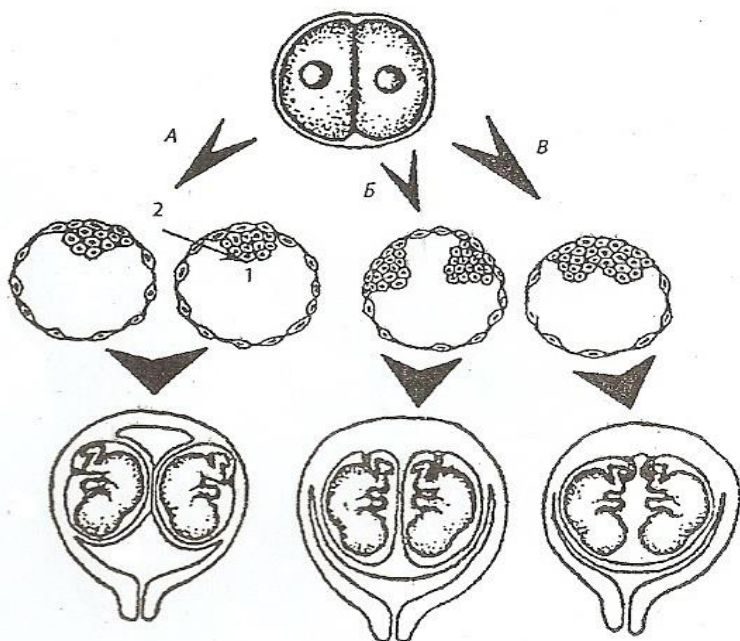


Рис. 22. Схема возможных взаимоотношений плодных оболочек у монозиготных близнецов: А – деление, происходящее на стадии двух бластомеров. Каждый эмбрион имеет свою собственную плаценту, амниотическую полость и хорион (1 – эмбриобласт; 2 – полость бластоцисты); Б – деление внутренней клеточной массы (эмбриобласта) на две полностью разграниченные группы. Два эмбриона имеют общую плаценту, общий хорион, но разделённые амниотические полости; В – деление внутренней клеточной массы на поздних стадиях внутриутробного развития. Эмбрионы имеют общую плаценту, общую амниотическую полость и общий хорион

Двойниковые пороки возникают под влиянием каких-либо неблагоприятных воздействий на стадии первичной полоски, когда закладываются основы организации зародыша. Остается пока невыясненными причины и механизм возникновения таких уродств.

Типы и степени объединения сросшихся двоен реализуют все теоретически мыслимые возможности (рис. 23).



Рис. 23. Асимметричные сросшиеся близнецы (из Пэттена, по ряду источников)
Двойниковые уродства сочетаются с нежизнеспособностью

Патогенез двойниковых пороков зависит от вида поражения бластоцисты. В случае неполного разделения двух первичных полосок оба зародыша оказываются сращенными в большей или меньшей степени, что проявляется в виде неразделения двух симметрично или асимметрично развитых однойяцевых близнецов.

При асимметричном развитии сращенные зародыши могут быть сходными по размерам или несколько различающимися. В крайних случаях один из зародышей оказывается как бы паразитическим придатком другого (рис. 24). Такой «паразитический» зародыш отличается обычно не только меньшей величиной, но и аномальным строением. Нередко он лишен сердца (акардия) или имеет несовершенное сердце (гемиакардия) и в отношении кровообращения полностью или частично зависит от нормального близнеца. Плоды с акардией и гемиакардией могут быть подразделены на три типа – парацефалы (с головой), ацефалы (безголовые) и аморфные (лишенные внешних признаков плода).



Рис. 24. Двойниковый порок (асимметричный)

При симметричном развитии неразделившиеся двойни называют «пагами», добавляя латинский термин, обозначающий место соединения; в области грудной клетки – «торакопагами» (рис. 25), в области черепа – «краниопагами» (рис. 26), в области таза – «исшиопагами» (рис. 27).



Рис. 25.
Двойниковый порок.
Торакопаги



Рис. 26.
Двойниковый порок
(симметричный). Краниопаги



Рис. 27.
Двойниковый
порок. Исшиопаги

В редких случаях описана значительная продолжительность жизни таких близнецов до зрелого возраста. В легких случаях сращений только мягких тканей возможна хирургическая коррекция.

Эмбриопатии. Патологию эмбриогенеза ограничивают 8 неделями антенатального развития. В этот период идет закладка и основное формирование всех органов и систем. Для этого периода

характерна еще более высокая, чем для blastogenesis, чувствительность к повреждающим факторам. Именно на 3–6 неделю приходится 2-й критический период – время максимальной восприимчивости зародыша к воздействиям повреждающих факторов. Эмбриопатии проявляются преимущественно очаговыми или диффузными изменениями и нарушениями формирования органов, которые заканчиваются гибелью эмбриона, либо формированием ВПР. К последствиям эмбриопатий относят пороки развития отдельных органов и систем, тератомы (рис. 28), диабетические, алкогольные, медикаментозные и многие другие пороки.



Рис. 28. Забрюшинная тератома

Степень выраженности врожденных пороков развития различна: от незначительных отклонений (микроаномалии) в структуре одного органа до тяжелых изменений многих органов, несовместимых с жизнью.

Микроаномалии развития (стигмы дизморфогенеза) – 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 антимонголоидный разрез глаз, эпикант, голубые склеры, синофриз, сглаженный фильтр, крыловидные складки на шее, полителия, арахнодактилия и др.

Фетопатии (от лат. foetus – плод) – следствие повреждения плода от 9-й недели до момента рождения. Для этого периода характерна устойчивость к тератогенным факторам. ВПР могут возникать лишь в органах, которые не окончили свое развитие (мозг, легкие, зубы, половые органы) Различают ранние (до 28 недели беременности) и поздние (от 28 недели и до родов) фетопатии.

Фетопатии, как правило, проявляются определенными морфологическими признаками. Ранние фетопатии, подобно эмбриопатиям, нередко сопровождаются формированием пороков развития органов, поздние – проявляются пороками развития тканей. Для фетопатий типично сочетание нарушений дифференцировки тканей и реактивных изменений (воспаление, иммунный ответ, регенерация). Реактивные изменения при поздних фетопатиях более выражены. Часто встречаются геморрагические проявления. Важная роль в формировании фетопатий принадлежит состоянию фето-плацентарной системы.

Различают инфекционные и неинфекционные фетопатии. Среди неинфекционных фетопатий основное значение имеют диабетическая, тиреотоксическая и алкогольная фетопатия, гемолитическая болезнь плода.

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 повреждающие факторы вызывают нарушение процессов морфофункционального созревания плода. При хронической недостаточности маточно-плацентарного кровообращения наблюдается асимметричная формы задержки внутриутробного развития, хроническая внутриматочная гипоксия плода, иммунные и инфекционные факторы вызывают острые врожденные заболевания – гемолитическую болезнь плода и новорожденного, гепатиты, пневмонии, миокардиты, энцефалиты и др.

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 воспаления в паренхиматозных органах.

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 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).

Клинически фетопатии нередко обуславливают преждевременные роды, асфиксию при рождении, метаболические и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни. Часто они являются причиной неонатальных болезней и смертности.

РАЗДЕЛ 7. МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Современные достижения генетики и медицины позволяют своевременно диагностировать, в том числе и в пренатальном периоде, значительную часть врожденных пороков развития.

Пренатальная диагностика – это комплекс методов, направленных на диагностику морфологических, структурных, функциональных или молекулярных нарушений развития, которые проявляются в виде хромосомных или моногенных болезней, в пороках жизненно важных систем, органов и тканей, приводящих к тяжелым, нередко смертельным заболеваниям в постнатальном периоде.

Целью пренатальной диагностики является профилактика рождения детей с тяжелыми наследственными и врожденными болезнями, выделение и регистрация беременных женщин, имеющих риск рождения детей с наследственными дефектами.

В ранние сроки гестации могут быть диагностированы хромосомные синдромы и многие врожденные пороги развития у плода, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, миодистрофия Дюшена–Беккера, фенилкетонурия, гемофилия А и В и ряд других заболеваний.

Беременность, при которой существуют факторы, повышающие вероятность выкидыша, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, заболеваний плода и новорожденного, врожденных пороков развития, и других патологических состояний – называют беременностью высокого риска. Она определяется на основании анамнеза и встречается с частотой 10–20 % по отношению ко всем беременностям. Выявление женщин с высоким риском рождения детей с врожденной патологией представляет собой начальный этап профилактики, определяет тактику диагностических и лечебных мероприятий, способствующих снижению риска как для плода, так и для новорожденного ребенка.

7.1. Методы пренатальной диагностики

Выделяют *неинвазивные* и *инвазивные методы пренатальной диагностики*. Для каждого метода есть свои показания и противопоказания, разрешающие возможности, осложнения после проведения процедур. Выбор метода строго индивидуализирован в соответствии с конкретной ситуацией в семье и состоянием здоровья беременной женщины.

Неинвазивные (малоинвазивные) методы пренатальной диагностики получают необходимые для обследования сведения без прямого проникновения в плод. Неинвазивные методы не предусматривают хирургического вмешательства и травмирования матери и плода. Такие процедуры безопасны, и их можно проводить всем беременным женщинам,

Инвазивные методы пренатальной диагностики – это способы получения образцов клеток и тканей эмбриона, плода и провизорных органов (плацента, оболочки) с последующим изучением полученных материалов цитогенетическими, биохимическими и молекулярно-генетическими методами исследования. Инвазивная пренатальная диагностика предполагает хирургическое вмешательство в организм женщины (полость матки), небезопасна для матери и плода, поэтому назначается при наличии показаний для проведения данных процедур.

7.1.1. Неинвазивные методы пренатальной диагностики

К ним относят:

- цитогенетический метод;
- скрининг материнских сывороточных факторов;
- ультразвуковое исследование (УЗИ);
- доплерография;
- кардиотокография.

Цитогенетический метод – характеризуется определением полового хроматина или хромосомного набора у больного с врожденными пороками развития или у его родителей.

Определение полового хроматина основано на феномене гетерохроматизации X-хромосом. Все X-хромосомы, кроме одной, инактивируются и в интерфазных ядрах принимают вид хроматиновых глыбок округлой или треугольной формы, расположенных на периферии ядра. Половой хроматин обычно определяется в эпителии слизистой оболочки полости рта. Для этого соскоб слизистой оболочки окрашивается любой ядерной окраской, но наилучшие результаты достигаются при постановке реакции Фёлгена. В норме у женщин частота хроматин-положительных ядер составляет 20–40 %, у мужчин – 1–3 %.

Возможности метода. Этот метод используется в тератологии для определения частоты врожденных пороков в изолированных населенных пунктах, где уровень кровнородственных браков высок, для установления зависимости между количеством пороков и эпидемией вирусных инфекций и др.

Сроки проведения исследования. Любой срок беременности.

Методика проведения. Исследование хромосомного набора проводится в метафазных клетках лимфоцитов и фибробластов, культивируемых в искусственных условиях. Для получения культуры лимфоцитов берется кровь у обследуемого, для культивирования фибробластов – небольшой кусочек кожи. Кровь или кожа помещаются в питательную среду, куда вводится стимулятор деления клеток. Через 60–70 ч в культуру вводят колхицин, блокирующий деление клеток на стадии метафазы. Анализ хромосом проводят на световом микроскопе при увеличении 2000 раз. Продолжительность данного исследования составляет 5–30 дней.

Скрининг материнских сывороточных факторов – высокоинформативный и безвредный для матери и ребенка метод диагностики, при котором анализируется содержание в сыворотке крови специфических маркеров беременности: альфа-фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина (ХГЧ), а также неконъюгированного эстриола (НЭ).

АФП – белок, который вырабатывается желтым телом яичников, а, начиная с пятой недели, гестации – в печени и желудочно-кишечном тракте эмбриона. АФП предохраняет плод от иммунного отторжения организмом матери. С ростом концентрации АФП в крови зародыша соответственно увеличивается его уровень в крови матери. На 12–16 неделе беременности развития плода уровень АФП достигает оптимального значения, на 32–34 неделе – максимального, после чего начинает постепенно снижаться. Анализ АФП при беременности используется для диагностики пороков развития плода.

ХГЧ – гормон, продуцируемый хорионом. Его выработка значительно увеличивается после имплантации.

НЭ – стероидный гормон, продуцируемый плацентой из предшественников, вырабатываемых печенью плода и в незначительном количестве – при периферической трансформации эстрона в организме женщины. Во время беременности, начиная с периода формирования плаценты, концентрация гормона резко возрастает. Эстриол является главным эстрогеном беременности: увеличивает кровоток по сосудам матки, снижая их сопротивление. Уровень гормона отражает функционирование фетоплацентарной системы: при нормальном течении беременности прогрессивно растет, начиная с момента формирования плаценты; в случае нарушения функционирования фетоплацентарного комплекса снижается, что свидетельствует о развитии патологического состояния. Угрожающим считается снижение уровня свободного эстриола более чем на 40 %.

Возможности метода. Скрининг материнских сывороточных маркеров является информативным диагностическим методом для определения беременности с повышенным риском развития пороков нервной системы (дефекты нервной трубки), трисомии 21 (синдром Дауна) и трисомии 18 (синдром Эдвардса).

Сроки проведения исследования. Промежуток между 15 и 20 неделями беременности.

Методика проведения. Исследование сыворотки крови на содержание АФП, ХГЧ, НЭ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – наиболее распространенный метод пренатальной диагностики в связи с высокой информативностью, безопасностью и возможностью массового использования. Эффективность УЗ-диагностики ВПР плода повышается при использовании двухуровневого обследования беременных.

I уровень – скрининг беременных в женских консультациях, родильных домах.

II уровень – обследование беременных с подозрением на ВПР после проведения I уровня диагностики. Осуществляется в диагностических центрах, отделениях пренатальной диагностики региональных центров.

Возможности метода. Диагностика пороков развития плода при оценке соотношений размеров отдельных частей тела и органов плода (позволяют выявить ВПР в 60–70 % случаев).

Сроки проведения исследования. Рекомендуется проведение УЗИ в 10–14, 19–22 и 32–34 недели беременности. При первом УЗИ определяется точный срок беременности, размеры плода, наличие грубых пороков развития. Почти все анатомические дефекты плода формируются уже к 18–22 неделям. Данные УЗИ в 32–34 недели беременности имеют значение для тактики ведения родов, указывая положение плода и т. д.

Методика проведения. УЗИ беременной выполняется трансвагинально (датчик вводится непосредственно во влагалище) или трансабдоминально (аппарат затрагивает только внешнюю стенку живота). Трансвагинальный способ является уточняющим и часто проводится после трансабдоминального исследования.

Допплерография относится к ультразвуковым методам исследования, которое проводится с целью оценки состояния кровотока у плода. С помощью данного метода проводят определение состояния сосудов плацентарной системы.

Возможности метода. Нулевой или отрицательный кровоток на протяжении 4 недель и более указывает на хромосомную патологию и аномалии развития.

Сроки проведения исследования. Допплерография маточно-плацентарного кровотока назначается при *многоплодной беременности; резус-конфликте плода и матери* на 32 неделе вынашивания плода.

Методика проведения. Звуковые волны сверхвысокой частоты без значительного рассеивания проникают внутрь живых тканей и, отражаясь от границ между плотными тканями, возвращаются на приемное устройство. Можно увидеть плод, определить его размеры и положение, кровеносные сосуды, сердце, положение пуповины, направление тока крови в ней и фактическое расположение пуповины по отношению к плоду.

Кардиотокография (КТГ) – инструментальный метод одновременной регистрации сердцебиения плода и маточных сокращений. КТГ является ведущим методом наблюдения за характером сердечной деятельности плода и помогает своевременно выявлять показания к лечению или экстренному родоразрешению при ухудшении состояния плода.

Возможности метода. Кардиотокография в настоящее время является наиболее информативным методом исследования, который позволяет получить информацию о состоянии плода и решить вопрос об оптимальной тактике ведения беременности, родов и способе родоразрешения. Назначается при отягощенном соматическом анамнезе (диабет, гипертония), резус-конфликте, маловодии, подозрении на врожденные пороки развития плода, переносимой беременности, угрозе невынашивания, преждевременном старении плаценты и т. д.

Сроки проведения исследования. Используется для оценки состояния плода во время беременности в сроке 30–32 недель и во время родов. При осложненном течении беременности показано дополнительное КТГ.

Методика проведения. За основу метода кардиотокографии (КТГ) взяты эффект Доплера и принцип фонографии. Посредством электронной системы временной интервал между каждым сердечным сокращением плода, выраженный в минутах, преобразуется в мгновенные колебания (частоты сердечных сокращений, что отображается на бумажной ленте в виде кривой непрерывной линии – тахограммы. Параллельно регистрируется сила сокращения мышечного слоя матки (миометрия) в виде гистерограммы.

7.1.2. Инвазивные методы пренатальной диагностики

К ним относят:

- амниоцентез;
- кордоцентез;
- амниоскопия;
- хорионбиопсия;
- плацентоцентез (поздняя биопсия хориона).

Амниоцентез инвазивная процедура, заключающаяся в пункции амниотической оболочки с целью получения околоплодных вод для последующего лабораторного исследования или введения в амниотическую полость лекарственных средств.

Возможности метода. Амниоцентез используется для определения общих генетических дефектов (синдром Дауна), которые он обнаруживает или исключает, дефектов нервной трубки (спинномозговая грыжа, гидроцефалия) и многих других ВПР, для определения пола ребенка, оценки степени зрелости легких у плода, наличия внутриутробной инфекции.

Сроки проведения исследования. Ранний амниоцентез выполняется в первом триместре беременности – до 15-й недели, поздний – после 15-й недели беременности, когда хорион и амниотическая мембрана сливаются. Оптимальный срок диагностической операции – 16–20 недель беременности.

Методика проведения. Диагностический тест проводится акушером-гинекологом в операционной под контролем ультразвукового исследования через переднюю брюшную стенку. Из амниотической полости извлекается 15–20 мл жидкости с последующим исследованием в лабораторных условиях.

Кордоцентез – метод получения кордовой (пуповинной крови) плода для дальнейшего исследования.

Возможности метода. Метод используется для пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний; оценки функционального состояния плода (биохимические показатели крови, содержание гормонов); диагностики и оценки степени тяжести заболеваний плода; фетотерапии (инфузии препаратов крови и/или лекарственных средств).

Сроки проведения исследования. Кордоцентез производится параллельно амниоцентезу (взятию околоплодных вод) не ранее 18 недель гестации.

Методика проведения. Через переднюю брюшную стенку беременной после анестезии под контролем ультразвукового аппарата производят прокол в сосуд пуповины для извлечения 5 мл крови.

Амниоскопия – процедура осмотра нижнего полюса плодного яйца для выявления различных качественных и количественных нарушений состава околоплодных вод. Амниотическая жидкость является естественной средой обитания плода и по ее изменениям можно судить о нарушениях состояния плода. Исследование относится к инвазивным методам диагностики состояния плода, однако вероятность возникновения осложнений гораздо ниже, чем при других инвазивных методах диагностики, так как при амниоскопии не нарушается целостность плодовых оболочек, что значительно снижает риск прерывания беременности.

Возможности метода. Диагностика хронической гипоксии плода; внутриутробной гибели плода, групповой или резус-несовместимости крови матери и плода. При проведении амниоскопии могут быть следующие осложнения: разрыв плодовых оболочек и преждевременное излитие околоплодных вод; кровотечение при механическом повреждении канала шейки матки. Процедура проводится только с согласия женщины и в условиях стационара для возможности экстренных родов.

После проведения процедуры, выбирают оптимальную тактику лечения и рассматривают вопрос о сроках и способе родоразрешения. При необходимости дополнительной диагностики врач может рекомендовать сделать амниоцентез для оценки биохимического и клеточного состава околоплодных вод.

Сроки проведения исследования. Проводится в конце III триместра, после 36 недель гестации. При необходимости может быть проведена с 17-й недели беременности.

Методика проведения. Через канал шейки матки вводят амниоскоп. Врач оценивает состояние плодного пузыря, количество околоплодных вод, их цвет и наличие примесей.

Хорионбиопсия. Биопсия ворсин хориона (БВХ) – это процедура взятия для анализа клеток ворсин хориона и выявления в них. Хорион представляет собой наружную оболочку плода, покрытую ворсинами, которая вплотную прилегает к матке. Так как он имеет плодовое происхождение, то его клетки несут в себе полную информацию о любых аномалиях будущего ребёнка. К концу 16 недели гестации хорион преобразуется в плаценту.

Возможности метода. Диагностика возможных генных и хромосомных мутаций. Показаниями для проведения исследования являются: возраст женщины старше 35 лет, так как с возрастом увеличивается частота спонтанных мутаций даже при отсутствии других факторов риска; наличие признаков врожденной патологии при ультразвуковом скрининге; кровнородственные браки; наличие

у одного из супругов хромосомной перестройки, наследственного заболевания или порока развития; неблагоприятное воздействие факторов окружающей среды в ранние сроки беременности (радиоактивное облучение, вдыхание парообразных ядов и др.); приём эмбриотоксических препаратов в ранние сроки беременности; рентгенологическое исследование на ранних сроках.

Сроки проведения исследования. Биопсия ворсин хориона выполняется в 8–12 недель беременности.

Методика проведения. В зависимости от способа взятия материала для исследования различают:

- Трансцервикальный доступ – забор тканей ворсин хориона осуществляют через цервикальный канал.
- Трансабдоминальный способ – прокол производят через кожу живота. Выбор метода зависит от особенностей расположения ворсин хориона. Вне зависимости от способа взятия анализа, исследование проводят под обязательным ультразвуковым контролем.

Плацентоцентез – это процедура, при которой получают клетки плаценты для изучения их хромосомной и генетической структуры. Плацента окончательно формируется к 16 неделям беременности путем преобразования хориона.

Возможности метода. Плацентоцентез позволяет диагностировать болезни, связанные с изменением количества и качества хромосом, а при наличии молекулярно-генетической лаборатории – и многие другие генные болезни. Показания для проведения исследования те же, что и при хорионбиопсии. Основным преимуществом плацентоцентеза является быстрое получение результата при предполагаемой наследственной патологии в течение 2–4 дней.

Сроки проведения. Исследование проводят в сроке 16–20 недель беременности. С увеличением срока беременности риск ее прерывания при проведении инвазивных методов диагностики уменьшается, поэтому, если есть необходимость изучения хромосомного набора плода, но высока вероятность выкидыша при проведении биопсии ворсин хориона в I триместре беременности, рекомендуют проведение плацентоцентеза или амниоцентеза во II триместре.

При выявлении у плода заболевания несовместимого с жизнью, искусственное прерывание беременности в 20–22 недели имеет больше осложнений, чем при аборте, проведенном до 12 недель.

Методика проведения. Плацентоцентез проводится только в условиях стационара и под обязательным ультразвуковым контролем. Прокол тонкой иглой осуществляют через переднюю брюшную стенку и забирают небольшой кусочек плаценты. Затем в течение двух-трех суток наблюдают за состоянием женщины и плода.

РАЗДЕЛ 8.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ

8.1. Методы профилактики врожденных заболеваний

Высокий вклад врожденных пороков развития в показатели детской заболеваемости, инвалидности и смертности определяет необходимость изучения частоты, структуры и распространенности врожденных пороков развития с целью предупреждения их развития и рождения детей с данной патологией.

По данным исследований, основанным на многолетних данных контроля над случаями врожденных пороков в европейских странах, внедрение профилактических программ позволяет предотвратить до 50 % пороков развития.

Существует два основных пути возможного снижения частоты ВПР среди новорожденных:

1. Изучение этиологии пороков развития и разработка мер, направленных на минимизацию воздействия факторов риска.

2. Совершенствование методов пренатальной диагностики аномалий развития плода, что позволяет в случае некурабельной патологии предотвратить рождение больного ребенка (в Республике Беларусь в настоящее время abortируется до 30 % случаев с ВПР).

Проведение профилактических мероприятий осуществляется посредством медико-генетического консультирования, целью которого является обследование супружеских пар из групп риска и проведение пренатального скрининга беременных.

Медико-генетическое консультирование по поводу прогноза потомства делится на проспективное и ретроспективное.

Проспективное консультирование позволяет выявить риск рождения больного ребенка до наступления беременности или на ранних сроках, на основании данных генеалогического исследования, анамнеза и течения беременности. Генетический риск, не превышающий 5 %, оценивается как низкий и не является поводом для отказа от деторождения. При риске 6–20 % рекомендация по планированию беременности зависит от тяжести медицинских и социальных последствий конкретной патологии и от возможности проведения своевременной и полной пренатальной диагностики. Риск выше 20 % считается высоким и при отсутствии методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется.

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

Показаниями для медико-генетического консультирования являются:

- возраст беременной младше 17 лет и старше 35 лет, возраст отца старше 40 лет;
- наличие хромосомных аномалий у одного из родителей или у детей от предыдущих беременностей;
- рождение ребенка с ВПР, задержка физического развития или нервно-психического развития;
- множественные самопроизвольные аборт, неразвивающиеся беременности, мертворождения; бесплодие в анамнезе;
- осложненное течение настоящей беременности.
- выявление патологии в ходе скрининговых программ;
- кровнородственные браки;
- воздействие тератогенов в первые три месяца беременности.

При современном уровне развития пренатальной диагностики свыше $\frac{1}{3}$ ВПР диагностируется внутриутробно, что позволяет в случае некурабельной патологии прервать беременность. Вместе с тем, искусственное прерывание беременности сопряжено с рядом психологических и акушерских проблем. Поэтому актуальной задачей является разработка программ первичной профилактики ВПР, направленных на снижение частоты зачатия детей с аномалиями развития. Целью первичной профилактики рождения детей с ВПР является создание оптимальных условий для созревания зародышевых клеток, образования зиготы, имплантации и раннего развития зародыша.

Наиболее частые формы ВПР являются пороками мультифакториального происхождения, в развитии которых наряду с наследственным фактором важную роль играет среда. Исходя из этого, в настоящее время в мире разрабатываются системы первичной профилактики врожденной патологии, которые включают в себя комплекс мероприятий, направленных на снижение риска рождения ребенка с ВПР путем планирования беременности и оптимизации условий ее наступления.

Профессиональные вредности и вредные привычки, такие как курение, алкоголь и наркомания, также являются факторами риска, приводящими к нарушению эмбриогенеза.

Таким образом, предупреждение развития врожденных пороков у детей должно быть комплексным с привлечением специалистов различных отраслей,

Витаминопрофилактика является одной из существенных компонентов прегравидарной подготовки. Прием фолиевой кислоты,

начиная за 2–3 месяца до зачатия и на протяжении первых 3-х месяцев беременности, снижает риск рождения детей с пороками нервной трубки на 80 %. Положительный эффект фолатов предполагается также в отношении других распространенных врожденных аномалий (врожденные пороки сердца, аномалии мочевой системы, редукционные пороки конечностей, расщелина губы и нёба, синдром Дауна). Учитывая многостороннее действие фолиевой кислоты в ряде стран (Великобритания, США, Чили) было принято решение об обязательном обогащении фолиевой кислотой продуктов питания, что привело к существенному снижению частоты пороков нервной трубки (на 30–50 %) уже в течение первых лет после внедрения мер профилактики.

8.2. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития

Частота рождения детей с врожденными пороками развития служит информативным индикатором распространенности в популяции наследственных и врожденных заболеваний. Для изучения динамики частот ВПР во многих странах мира созданы специализированные регистры. Непосредственным поводом создания систем динамической регистрации ВПР в середине XX в. послужила так называемая «талидаминовая катастрофа», когда в результате приема беременными женщинами талидомида (лекарственного препарата, обладающего седативным эффектом) в западноевропейских странах родилось около 20 тыс. новорожденных с ВПР, преимущественно с редукционными пороками конечностей. Потребовалось 6 лет (столько прошло со времени появления этого препарата на фармацевтическом рынке) прежде чем была установлена связь данного лекарственного вещества и специфического комплекса пороков развития.

В настоящее время именно мониторинговые регистры являются главными источниками данных по эпидемиологии пороков развития. С помощью мониторинга можно определить популяционную частоту ВПР, оценить особенности их распространения и изменение во времени. Слежение за уровнем популяционных частот пороков развития позволяет регистрировать любые их изменения с дальнейшим выяснением причин наблюдаемых колебаний. Сбор сведений о пренатально проводимых манипуляциях, направленных на дородовую диагностику ВПР, а также анализ данных о плодах, абортированных по медико-генетическим показаниям, позволяют осуществлять контроль эффективности проводимых пренатальных методов диагностики и предлагать способы их усовершенствования. Наличие в базе данных сведений о постоянном месте

жительствa семей позволяет осуществлять контакт с родителями пробандов и проводить исследования типа случай-контроль по установлению факторов риска рождения детей с конкретными формами ВПР.

Мониторинг ВПР занимает значительное место в предупреждении их развития и представляет собой быстродействующую предупреждающую систему, посредством которой может осуществляться выявление зон с повышенной частотой ВПР и, следовательно, контроль факторов, обладающих тератогенным воздействием и приводящих к возникновению ВПР. Основной задачей программы мониторинга является определение частот врожденных пороков развития в популяции и изучение их динамики с целью выявления причин и их связи с воздействием потенциальных тератогенов, большая часть которых является результатом техногенной деятельности человека.

Популяционный мониторинг представляет собой непрямой способ выявления повреждающих факторов окружающей среды, однако он незаменим в связи с невозможностью прямого изучения действия потенциально тератогенных факторов на человека. Несмотря на успехи в экспериментальной тератологии, далеко не все средовые агенты, с которыми контактирует человек, можно исследовать в лаборатории клинически приемлемыми и этически уместными методами.

Первые мониторинговые регистры были организованы в странах Европы в 60-е гг. XX в. с целью привлечь внимание медицинской общественности к проблемам возможного вредного воздействия факторов окружающей среды на человека.

В 70-е гг. отдельные регистры разных стран были объединены в две международные организации, которые в настоящее время сотрудничают между собой. Одна из этих международных систем носит название Clearinghouse (учреждена в 1974 г.). Название ее заимствовано из банковской терминологии и обозначает расчетную палату, где происходит получение и распределение данных. Аналогичные функции были возложены на созданную медицинскую организацию International Clearinghouse Birth Defects Monitoring System (ICBDMS), деятельность которой направлена на сбор информации о пороках развития из мониторинговых регистров, анализ данных и распространение информации между всеми участниками данного объединения. В настоящее время участниками Clearinghouse являются свыше 30 мониторинговых региональных программ стран Европы, Азии и Америки.

В 1974 г. Комитет по медицинским исследованиям Европейского экономического сообщества принял решение о поддержке исследований в области эпидемиологии врожденных пороков. С этой целью в 1978 г. создана международная организация по совместной деятельности в исследованиях врожденных аномалий и многоплодных

беременностей, EUROCAT (EUROpe, Congenital Anomalies, Twins). Система EUROCAT включает в себя 39 регистров врожденных пороков развития из 19 европейских стран.

Первой практической задачей проекта EUROCAT была организация в каждой стране, входящей в Европейское экономическое сообщество, региональных регистров детей с врожденными аномалиями, включавшими структурные дефекты (собственно пороки развития), врожденные нарушения обмена и хромосомные аномалии. В регистрах накапливается информация о детях с врожденными дефектами развития, которую можно использовать в целях контроля частоты рождения таких детей, а также для проведения эпидемиологических исследований.

Таким образом, на международном уровне мониторинговые регистры врожденных пороков представлены двумя системами: EUROCAT и Clearinghouse. Региональные регистры могут входить как в одну из систем, так и в обе системы. За время существования этих программ в странах Европы, Азии и Америки накоплен большой опыт проведения мониторинговых исследований, разработаны методические подходы к их организации.

Основными задачами мониторинговых регистров врожденных пороков развития являются:

- определение частот врожденных пороков развития в популяции;
- изучение динамики частот врожденных пороков развития;
- проведение эпидемиологических исследований врожденных пороков развития;
- изучение этиологии врожденных пороков развития;
- выявление и контроль новых тератогенных факторов;
- оценка влияний на популяционные показатели частот врожденных пороков развития программ пренатальной диагностики и первичной профилактики.
- обеспечение раннего оповещения о появлении новых тератогенов;
- предоставление объективной информации населению о динамике частот ВПР и факторах риска.

8.3. Мониторинг врожденных пороков развития в Республике Беларусь

В Беларуси мониторинг врожденных пороков осуществляется в рамках Белорусского регистра врожденных пороков развития, созданного в 1979 г. в НИИ наследственных и врожденных заболеваний (в

настоящее время – Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»).

Белорусский регистр врожденных пороков развития – система популяционного мониторинга ВПР, которая охватывает все население республики и является уникальной по широте охвата контролируемых территорий и количеству анализируемых рождений. В мировой практике аналогичные национальные регистры имеются лишь в Венгрии, Швеции и Финляндии.

В настоящее время для учета и анализа данных о количестве и популяционной частоте врожденных пороков развития в Беларуси разработана компьютеризированная система мониторинга, которая постоянно совершенствуется в зависимости от поставленных задач. Эта система позволяет регистрировать все случаи нарушения развития, выявленные у живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям на территории республики. Данные заносятся в систему из амбулаторных карт и подробно описывают имеющиеся врожденные пороки и аномалии по максимально возможному числу характеристик. Преимуществами компьютеризированной системы мониторинга являются удобство, точность, простота использования и систематизация информации.

В Республике Беларусь к врожденным порокам строгого учёта, регистрация которых ведется, начиная с 1979 г., относится группа из 9 пороков развития, диагностируемых в неонатальном периоде: анэнцефалия, спинномозговые грыжи, расщелина губы и/или нёба, полидактилия, редукционные пороки конечностей, атрезия/стеноз пищевода, атрезия/стеноз ануса, синдром Дауна, множественные ВПР.

База данных Белорусского регистра ВПР ежегодно пополняется более чем 2,5 тыс. наблюдений. Первое место в структуре регистрируемых аномалий развития занимают пороки сердца, на которые приходится около трети всех диагностированных случаев (1 на 150 новорожденных). К распространенной врожденной патологии относятся: множественные ВПР и хромосомная патология (1 из 200 новорожденных), пороки нервной трубки (1 из 600 новорожденных), расщелина губы и нёба (1 из 800 новорожденных).

За 35 лет непрерывного функционирования Белорусского регистра ВПР собрана уникальная база данных, позволяющая следить за динамикой частот врожденных пороков развития в регионах и республике в целом; выявлять возможные тератогены; разрабатывать комплексные профилактические мероприятия и оценивать их эффективность; обеспечивать необходимой информацией специалистов в области здравоохранения; предоставлять сведения населению о возможных факторах риска развития пороков. Информационная база

Белорусского регистра ВПР создает необходимые предпосылки для изучения многих аспектов нарушения эмбрионального развития, в том числе – причин возникновения ВПР.

Таким образом, система Белорусского регистра врожденных пороков развития позволяет получать сведения о всех случаях ВПР в отдельных регионах и республике в целом и их динамики за годы наблюдений. База данных мониторинга пороков развития позволяет изучать этиологию пороков за счет сбора и анализа сведений о воздействии тератогенных, эндогенных и средовых факторов на организм беременной женщины и оценивать вклад профилактических мероприятий в снижение популяционной частоты и рождаемости детей с врожденными дефектами. Ежегодно в республике прерывается свыше 600 беременностей в связи с выявлением тяжелых пороков развития плода.

Согласно данным регистра на протяжении последних 20-ти лет в республике наблюдается стабильный рост популяционных частот большинства форм ВПР с тенденцией к замедлению его темпов в последние годы, что может быть обусловлено как улучшением качества диагностики за счёт внедрения новых пренатальных методов обследования, так и наличием других причин. Одной из них может быть интенсификация воздействий неблагоприятных факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье населения. Аналогичный рост наблюдается во многих странах Европы и по видимому, является отражением экологических проблем стран с развитой промышленной инфраструктурой.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Этапы эмбриогенеза.
2. Причины возникновения нарушений эмбриогенеза.
3. Тератогенез. Тератогенные факторы.
4. Механизм возникновения пороков развития.
5. Понятие антенатальной патологии.
6. Типичные проявления антенатальной патологии (врожденные пороки развития, врожденные аномалии, уродства).
7. Классификация ВПР.
8. Характеристика гаметопатий, бластопатий, эмбриопатий, фетопатий
9. Двойниковые пороки развития.
10. Основные методы диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний.
11. Принципы профилактики врожденных пороков развития.
12. Основные задачи международных регистров по предупреждению пороков развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. *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.

2. *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.

3. *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.

4. *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 № 03. – С. 108–113.

5. *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.

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

7. *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.

8. *Антонова И. В.* Ранняя диагностика пороков развития плода / И. В. Антонова, О. В. Антонов, О. Л. Шестовских, Н. Ю. Герасименко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8. № 1. – С. 25–29.

9. *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.

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

11. *Литвицкий П. Ф.* Патолофизиология: учебник с прил. на компакт-диске / П. Ф. Литвицкий. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 496 с.

12. Лазюк Г. И. Тератология человека: руководство для врачей. / Г. И. Лазюк: под ред. Г. И. Лазюка. – М., Медицина, 1991.

13. Кобринский Б. А., Демикова Н. С. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2001; 4: 56–60.

14. EUROCAT guide 1.2. Instruction for the registration of congenital anomalies. Ulster 2002; 4-18.

15. Rankin J., Glinianaia S., Brown R., Renwick M. The changing prevalence of neural tube defects: a population-based study in the north of England, 1984-96. Paediatr Perinat Epidemiol 2000; 2: 104–110.

16. Boyd P., Armstrong B., Dolk H., Wellesley D. Congenital anomaly surveillance in England: the ascertainment deficiencies in the national system. BMJ 2005; 1: 27–37.

17. Демикова Н. С., Латина А. С., Кобринский Б. А. Эпидемиология врожденных пороков развития в Российской Федерации. Сборник материалов конференции «Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты»: Ростов на Дону 2004; С. 24–25.

18. Демикова Н. С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей. Автореф. дис... докт. мед. наук. – М.: 2005; 43.

EUROCAT Website Database: <http://eurocat.ulster.ac.uk/> University Of Ulster 2005.

19. Жук И. А. Общая патология и тератология : учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / И. А. Жук, Е. В. Карякина. – М.: Академия, 2003. – 176 с.

20. Ходасевич Л. С. Конспекты лекций по курсу общей патологии и тератологии для студентов специальности 022500 «Адаптивная физическая культура» / Л. С. Ходасевич. – М.: Физическая культура, 2005. – 240 с.

21. Пауков В. С. Патология: учеб. / В. С. Пауков, П. Ф. Литвицкий. – М. : Медицина, 2004. – 400 с.

22. Вихрук Т. И. Основы тератологии и наследственной патологии / Т. И. Вихрук, В. А. Лисовский, Е. Б. Сологуб. – М.: Советский спорт, 2001. – 204 с.

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

Агенезия – полное отсутствие у плода тех или иных частей тела или органов вследствие резкого нарушения их развития.

Адгезия – прилипание, процесс прикрепления зародыша в ходе имплантации.

Аллантоис – провизорный орган зародышей высших позвоночных, образующийся в виде пальцевидного выроста заднего отдела развивающейся закладки кишечной трубки.

Амнион – провизорный орган зародышей высших позвоночных (амниот), создающий водную среду определенного химического состава, необходимую для развития зародыша.

Апоптоз – способ гибели клеток в эмбриогенезе в результате активации внутренней программы самоуничтожения.

Атрезия – врожденное отсутствие или недоразвитие естественных отверстий, связанное с аномалиями эмбрионального развития.

Бластопатия – патология бластогенеза в первые 15 суток после оплодотворения. Реализуется в виде общих нарушений развития всего зародыша, несовместимых с жизнью или двойниковых пороков.

Бластоциста – зародыш млекопитающих и человека в процессе дробления.

Гаметопатия – патология внутриутробного периода развития, связанная с изменениями наследственного материала в процессе закладки и созревания гамет, что может приводить к летальным мутациям или наследственным болезням.

Гематоплацентарный барьер – система взаимодействующих клеток различной генетической природы, объединенных общностью выполняемой функции – обеспечение жизнедеятельности плода в процессе его эмбрионального развития и препятствующих смешиванию крови зародыша и материнской крови.

Гиперплазия – избыточное увеличение количества клеток в результате их интенсивного размножения.

Гипертрофия – увеличение объема клеток за счет нарастания массы клеток.

Гипогенезия – недоразвитие органов или их частей.

Гипоплазия – недоразвитие клеток и тканей в связи с нарушениями нормального хода гистогенеза.

Гистогенез – процесс развития тканей плода на стадии поздней гаструлы из дифференцирующихся зародышевых листков.

Детерминация – процесс определения пути развития материала эмбриональных зачатков в направлении образования специфических тканевых структур.

Дисгенезия – нарушение нормального хода эмбрионального развития ткани, органа или организма.

Дифференцировка – появление специфических черт строения клетки, благодаря чему одинаковые клетки в процессе развития приобретают специфические различия.

Зачатки эмбриональные – зачатки определенных органов и тканей, обособляющиеся в ходе гастрюляции из материала зародышевых листков. Состоят из комплекса малодифференцированных клеток, служащих источником развития тканей в онтогенезе.

Индукция – взаимовлияние одних клеток или зачатков на другие клетки или зачатки, в результате чего определяется направление их развития.

Критические периоды эмбриогенеза – периоды наибольшей чувствительности зародыша к действию повреждающих факторов.

Коммитирование – процесс ограничения потенций развития.

Мезенхима – эмбриональная ткань, образующаяся преимущественно из материала мезодермы, из которой впоследствии развивается гладкая мускулатура, эндотелий сосудов, кровь, лимфа.

Морфогенез – развитие определенной формы и структуры органов и тканей организма.

Нейруляция – процесс обособления нервной пластинки и образования нервной трубки в ходе развития зародышей животных типа хордовых.

Онтогенез – индивидуальное развитие организма от момента образования зиготы и до его смерти.

Период антенатальный (внутриутробный, пренатальный, эмбриональный) – дородовой период.

Плакоды – парные утолщения эктодермы на месте погружения переднего конца нервной трубки, из которых в дальнейшем развиваются нейро-глиальные элементы, входящие в состав органов чувств.

Плацентация – период эмбриогенеза, на протяжении которого происходит развитие плаценты. У человека плацентация соответствует 3–6-й неделе беременности.

Провизорные органы – временные органы зародыша, имеющие приспособительное значение для его развития. К ним относятся: желточный мешок, амнион, аллантаоис и серозная оболочка – у птиц и рептилий; желточный мешок, амнион, аллантаоис и хорион – у млекопитающих и человека.

Прогенез – предзародышевый период развития, на протяжении которого происходит возникновение и формирование половых клеток.

Плацента – орган связи зародыша млекопитающих с телом матери. Образуется за счет ворсинчатого хориона (зародышевая часть) и участка слизистой оболочки матки (материнская часть).

Плацентация – период эмбриогенеза, на протяжении которого происходит развитие плаценты. У человека плацентация соответствует 3-6-ой неделе беременности.

Плод – развивающийся зародыш человека в возрасте старше 8 недель (с 3-го по 10-й лунный месяц утробного развития).

Пупочный канатик – орган, соединяющий тело зародыша с плацентой. Основу пуповины составляет студенистая ткань, окруженная с поверхности амниотической оболочкой. Пуповина содержит две артерии и одну вену, а также остатки редуцированных провизорных органов - желточного мешочка и аллантаоиса.

Ротовая бухта – выпячивание на вентральной стороне головы трех-недельного зародыша человека, которое к концу 4-й недели соприкасается со слепым концом передней кишки и прорывается с образованием ротового отверстия.

Рудименты – органы или остатки органов, утратившие свое значение в ходе филогенеза.

Сегрегация – избирательная сортировка клеток.

Сероза или **серозная оболочка** – один из провизорных органов у птиц и рептилий, выполняет дыхательную и трофическую функции.

Тератогены – химические, физические, биологические факторы, способные нарушать процессы эмбриогенеза, что приводит к возникновению аномалий и пороков развития.

Тератогенез – механизм возникновения пороков развития.

Трофобласт – внезародышевый зачаток, развивающийся из светлых поверхностных бластомеров внутренней клеточной массы, окружающих темные бластомеры.

Фетопатии – повреждение плода под воздействием неблагоприятных факторов в сроке с 9 недели гестации до рождения.

Филогенез – процесс исторического развития мира животных и растений.

Хорион – временный, провизорный орган зародышей млекопитающих и человека, выполняющий трофическую, защитную, дыхательную и выделительную функции. Принимает участие в образовании плаценты.

Хорион ворсинчатый – часть хориона с многочисленными ворсинами, обращенная вглубь стенки матки, входит в состав плаценты.

Хорион гладкий – часть хориона, лишенная ворсинок и обращенная в сторону полости матки. Состоит из хориального эпителия.

Целом – вторичная полость тела. У млекопитающих и человека целом подразделяется на полости плевры, брюшины, околосердечную и окологяичковые полости.

Эктопия – развитие органов в местах, где они в норме отсутствуют.

Эмбриобласт – часть клеток внутренней клеточной массы бластоцисты – источник развития тканей и органов зародыша.

Эмбриогенез – период индивидуального развития организма от момента оплодотворения до момента рождения.

Эмбрион – организм в процессе развития от периода зиготы до рождения. У человека зародыш до 8 недель называется эмбрионом, после 8 недель – плодом.

Эмбриопатии – все виды патологии эмбриона в период с 16 по 75 дни гестации, индуцированные действием повреждающих факторов, в результате чего происходит нарушение формирования органов и развитие порока.

Учебное издание

Кокорина Надежда Васильевна,
Грак Людмила Вацлавовна,
Альферович Елена Николаевна

ТЕРАТОГЕНЕЗ

Учебно-методическое пособие

Редактор *А. В. Красуцкая*
Компьютерная верстка *А. В. Красуцкая*
Техническое редактирование *А. В. Красуцкая*

Подписано в печать 15.11.2018. Формат 60×90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 4,00. Уч.-изд. л. 2,87.
Тираж 100 экз. Заказ № 454.

Республиканское унитарное предприятие «Информационно-
вычислительный центр Министерства финансов Республики Беларусь».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№ 1/161 от 27.01.2014, № 2/41 от 29.01.2014.
ул. Кальварийская, 17, 220004, г. Минск.