

Морфогенетические варианты развития.

Пороки развития.

Шанова О.В. – к.м.н., асс. Кафедры детских болезней



- *Врожденные пороки развития (ВПР)* – стойкое морфологическое изменение органа, системы органов, части тела или всего организма, возникшее внутриутробно, выходящее за пределы вариаций строения и нарушающее его (ее) функцию
-

Врожденные пороки развития, являющиеся следствием нарушения нормального хода эмбрионального морфогенеза, могут быть обусловлены как наследственными факторами (генные, хромосомные, геномные, мутации), так и неблагоприятными средовыми факторами, влияющими на развивающийся зародыш.

а) наследственные факторы

Генные, хромосомные и геномные мутации являются этиологическими факторами наследственных болезней человека, которые в большинстве своем сопровождаются МВНР у новорожденных. При всем многообразии генных болезней главная общая закономерность их развития такова: мутантный аллель - патологический первичный продукт, цепь последующих биохимических процессов - клетки - органы - организм. Этот принцип патогенеза действует и для генов морфогенетического контроля, мутации в которых приводят к рожденным порокам развития. Начальное звено врожденного порока развития связано с нарушением дифференцировки клеток. Запрограммированные в геноме дифференцировка клеток и органогенез осуществляются путем смены процессов активации и выключения определенных генов в строго ограниченных временных промежутках онтогенеза.

- б) средовые факторы (экзогенные)

Многие экзогенные факторы обладают тератогенным эффектом. К тератогенным факторам принято относить любой фактор среды, который действует в период беременности и может привести к ВПР. Термин тератоген следует применять только к тем агентам, которые оказывают вредное воздействие на эмбрион (плод), развивающийся до этого воздействия нормально. 2 - 5% врожденных пороков индуцировано тератогенными факторами. Тератогенным эффектом обладают: физические факторы, химические, биологические. эндогенные факторы.

- в) физические факторы

Последствия воздействия на зародыш человека зависят от вида ионизирующего излучения (наиболее эффективны (X- лучи), суммарной дозы (менее 5 сГр за период органогенеза обычно не индуцирует пороки развития), срока и длительности воздействия, индивидуальной чувствительности и других факторов. Суммарная доза в 10 сГр, полученная в период бластогенеза, приводит к прекращению развития. Эта же доза за период эмбриогенеза может индуцировать пороки развития, а за период фетогенеза - индуцирует пренатальную гипоплазию и функциональные расстройства, чаще ЦНС. Радиационные поражения могут проявляться увеличением пороков мультифакториального происхождения, микроцефалией, катарактой, повышенной перинатальной смертностью, увеличением детской заболеваемости и задержкой психического развития.

- г) химические факторы

Среди химических мутагенов есть лекарства, пищевые добавки, пестициды, промышленные соединения, т.е. вещества, с которыми контактируют не ограниченные контингенты, а практически все население и на протяжении всей жизни. Около 10% активных химических соединений показывают мутагенную активность.

Среди веществ промышленного производства, представляющих определенную опасность для беременных, указывают на пары бензина, фенолы и их производные, диметилдиоксан, хлоропрен, стирол, формальдегид, монометилформамид, сероуглерод, нитросоединения фурана, соединения марганца, кадмия, ртути, свинца, мышьяка, фтора, сурьма и др. На плод влияют некоторые лекарственные препараты. Это влияние определяется:

- 1) особенностями фармакокинетики и метаболизма препарата в организме матери;
 - 2) скоростью и степенью трансплацентарного перехода препарата и его метаболизма в плаценте;
 - 3) стадией внутриутробного развития плода во время фармакотерапии;
 - 4) эмбриотоксичными и тератогенными свойствами фармакологического агента;
 - 5) особенностями метаболизма и выведения из организма плода.
-

- д) биологические факторы

Нередко антенатальная патология является следствием воздействия на зародыш и плод различных биологических факторов вирусов, бактерий, простейших и других микроорганизмов. Тератогенное действие чаще оказывают вирусы краснухи, герпеса, ветряной оспы, гепатита, цитомегаловирус, листерии, токсоплазма, бледная трепонема и некоторые другие.

Например, врожденный токсоплазмоз может возникнуть только при заражении матери в период беременности. Передача инфекции происходит трансплацентарно. Исход внутриутробной инфекции связан со сроками инфицирования беременной. В ранние сроки беременности инфицирование эмбриона нередко заканчивается его гибелью. В других случаях возможны аномалии развития: анэнцефалия, анофтальмия, микроцефалия, волчья пасть и др. При заражении плода на более поздних стадиях развития плод может родиться с характерной триадой симптомов: гидроцефалия, хориоретинит и менингоэнцефалит с внутримозговыми петрификатами. В случае заражения незадолго до родов у плода возникают симптомы висцерального генерализованного токсоплазмоза (гепатоспленомегалия, интерстициальная пневмония, миокардит и энцефалит). Если женщина заболит вирусной краснухой в первые два месяца беременности, то инфицирование эмбриона достигает 80%, а уродства возникают 25%. поражение эмбриона вирусом краснухи может закончиться его гибелью (эмбриотоксический эффект) или возникновением аномалий развития сердца, органа слуха, зрения и ЦНС (врожденные пороки сердца, глухота, катаракта, микрофтальмия, хориоретинит и микроцефалия).

Наибольшая чувствительность развивающегося организма к действию вирусов отмечается в I триместре беременности, к действию бактерий во II и III триместре.

- е) эндогенные факторы

К эндогенным факторам можно отнести возраст родителей, "перезревание" половых клеток, эндокринные заболевания матери.

Чем старше родители, тем больше вероятность иметь дополнительные мутации. Гормональные расстройства у женщин в возрасте старше 35-40 лет могут способствовать "перезреванию" и нарушению плацентации. С возрастом увеличивается также частота декомпенсированных форм сахарного диабета, тератогенный эффект которого не вызывает сомнений.

Диабетическая эмбриопатия проявляется комплексом врожденных пороков, из которых 37% приходится на пороки костно-мышечной системы, 24% - на пороки сердца и сосудов и 14% - на пороки ЦНС. Наиболее характерна каудальная дисплазия, проявляющаяся отсутствием или гипоплазией крестца и копчика, а иногда и поясничных позвонков бедренной кости.



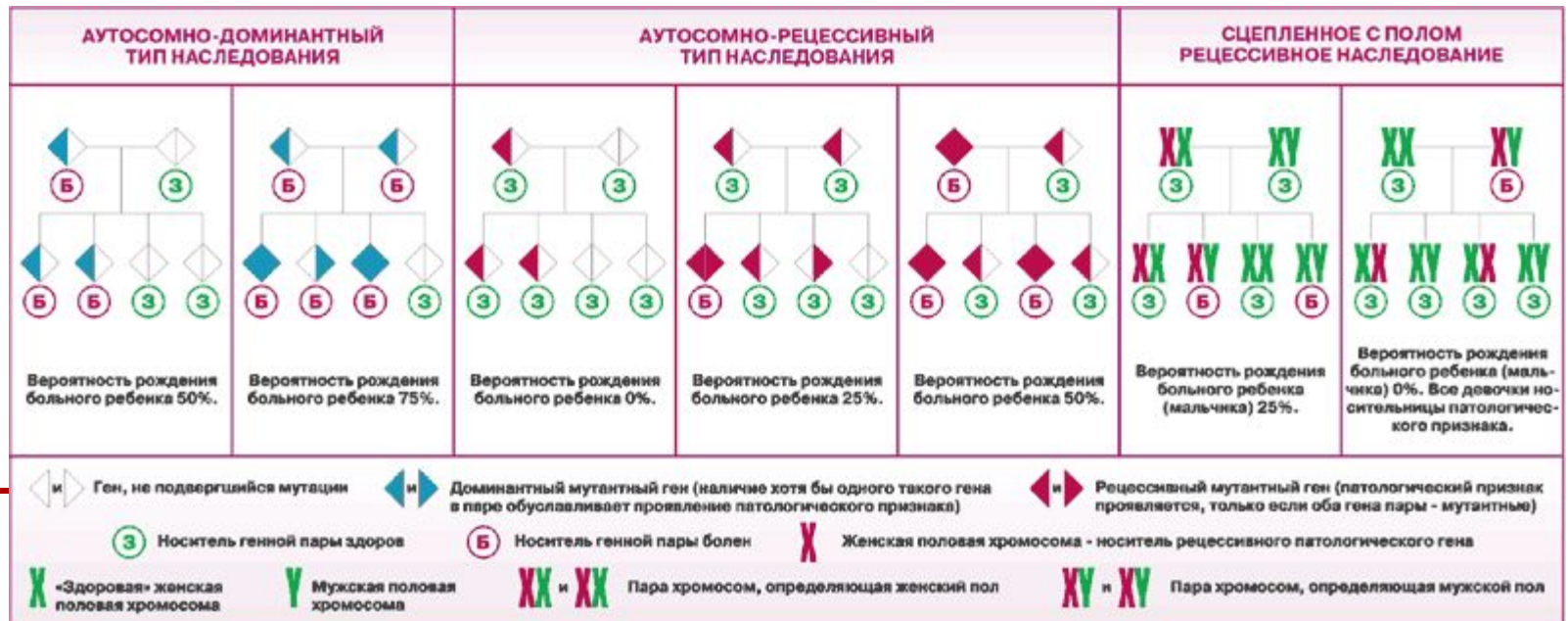
- ж) генотип

Эффекты действия тератогенов во многом определяются генотипами матери и плода. Известно, что только у 18% женщин, принимавших норэнтидрон в определенной дозе и в определенные сроки беременности, рождались девочки с гипертрофией клитора (Jacobson, 1962). Чувствительность к воздействию тератогенных агентов, имеет полигенную природу, а ее различия могут быть объяснены следующими факторами: различиями в способности организма матери адсорбировать или утилизировать тератоген; уровнем проницаемости плаценты; метаболизмом плода. Реакция на разные лекарственные вещества разных индивидов также индивидуальна (Vessel, 1972). Таким образом, тератогенная активность разных факторов неодинакова и зависит от целого ряда причин: специфичности лекарственного или инфекционного агента, дозы и времени воздействия в эмбриогенезе, генотипа матери и плода, а также от сочетания с другими средовыми факторами.

- **Синдромы МВПР**– устойчивые сочетания двух и более первичных пороков, при которых очевидна их патогенетическая связь и очерчена клиническая картина.
 - Выделяют *синдромы каузального генеза*, если известна этиология: хромосомные (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса, Клайнфельтера и др), генные (аутосомно-доминантные - Марфана, Поланда и др., аутосомно-рецессивные – Меккеля, коротких ребер-полидактилии и др., сцепленные с X-хромосомой) иззогенные (алкогольный синдром, краснушный синдром); *синдромы формального генеза* (этиологический фактор не установлен, например, синдром де Ланге).
 - Для правильного понимания терминов *синдром* и *аномалад* следует понимать, что в зависимости от последовательности возникновения различают первичные и вторичные пороки. *Аномалад*– это сочетание нескольких пороков, которые развились из-за одного первичного порока (одна ошибка морфогенеза), т.е. в таких случаях множественность пороков не является истинной, поскольку обусловлена каскадом пороков вторичных, вызванных одним пороком первичным. В ряде изданий аномалад обозначается как последовательность пороков, например, сочетание спинно-мозговой грыжи, косолапости и гидроцефалии, где спинно-мозговая грыжа – порок первичный, а косолапость и гидроцефалия – вторичные пороки.
-

- **Патогенез ВПР.**

- К основным *клеточным механизмам* патогенеза относятся нарушения процессов размножения, миграции и дифференцировки клеток. Нарушения размножения связаны с изменением митотической активности клеток и проявляются как избыточным размножением, так и торможением пролиферативной активности клеток вплоть до полной остановки. Результатом таких сдвигов могут быть гиперплазия, гипоплазия или аплазия любого органа или его части. Таким образом, любой фактор (генетический или средовой), способный активизировать или снижать митотическую активность в процессе эмбриогенеза, может привести к развитию врожденного порока.
- В результате нарушения миграции клеток могут развиваться гетеротопии, агенезии и ряд других сложных пороков. Так, при большинстве хромосомных болезней в белом веществе головного мозга находят гетеротопию нейронов, обусловленную нарушением процессов миграции нейронов.



- Дифференциация – процесс образования разнородных клеток, тканей и органов из одного эмбрионального зачатка, который последовательно происходит в течение всего эмбриогенеза. Такая дифференциация может прекратиться на любом этапе развития, что влечет за собой рост бесформенной массы недифференцированных клеток, как это наблюдается у ранних абортусов; агенезию органа или системы органов (их морфологическую и функциональную незрелость); а также персистирование эмбриональных структур.
 - К основным *тканевым механизмам* тератогенеза относятся гибель клеточных масс, замедление распада и рассасывания клеток, отмирающих в процессе нормального эмбриогенеза, а также нарушения адгезии тканей. Запрограммированная физиологическая гибель клеток происходит во многих органах в процессе их окончательного формирования. Такая гибель клеток наблюдается при реканализации кишечной трубки в процессе открытия естественных отверстий или регрессии межпальцевых перепонки в процессе формирования пальцев. В основе этих процессов лежит такой общепатологический процесс как апоптоз.
 - Нарушение адгезивного механизма, т.е. процессов склеивания, удержания и срастания эмбриональных структур лежат в основе многих дизрафических пороков (незакрытие нервной трубки или уретры).
-

порэнцефалия

Появление кист различных размеров в головном мозге, сообщающихся с боковыми желудочками мозга. От истинной порэнцефалии следует отличать ложную, при которой кисты не сообщающихся с ликворными путями и возникающие вследствие бывших размягчений ткани головного мозга.



Грыжа спинного мозга

Чаще встречаются грыжи с расщеплением дорсальных отделов позвонков, которые называются *spina bifida*.



Классификация пороков развития трахеи, бронхов, лёгких и лёгочных сосудов

- Пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолёгочных структур:
агенезия, аплазия, гипоплазия лёгких.
- Пороки развития стенки трахеи и бронхов.
- Распространённые пороки развития стенки трахеи и бронхов:
трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна);
трахеобронхомалиция;
синдром Уильямса-Кемпбелла (синдром баллонизирующих бронхоэктазов);
бронхомалиция;
бронхиолоэктатическая эмфизема.
- Ограниченные пороки развития стенки трахеи и бронхов:
врождённые стенозы трахеи;
врождённая лобарная эмфизема;
дивертикулы трахеи и бронхов;
трахео- и бронхопищеводные свищи.



Рисунок 1. Бронхограмма левого легкого ребенка с синдромом Вильямса – Кемпбелла

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Почки

(количество)

- Агенезия почек
- Добавочная почка

(положение)

- Дистопия почки

(величина)

- Гипоплазия
- Аплазия почки

(взаимоотношение)

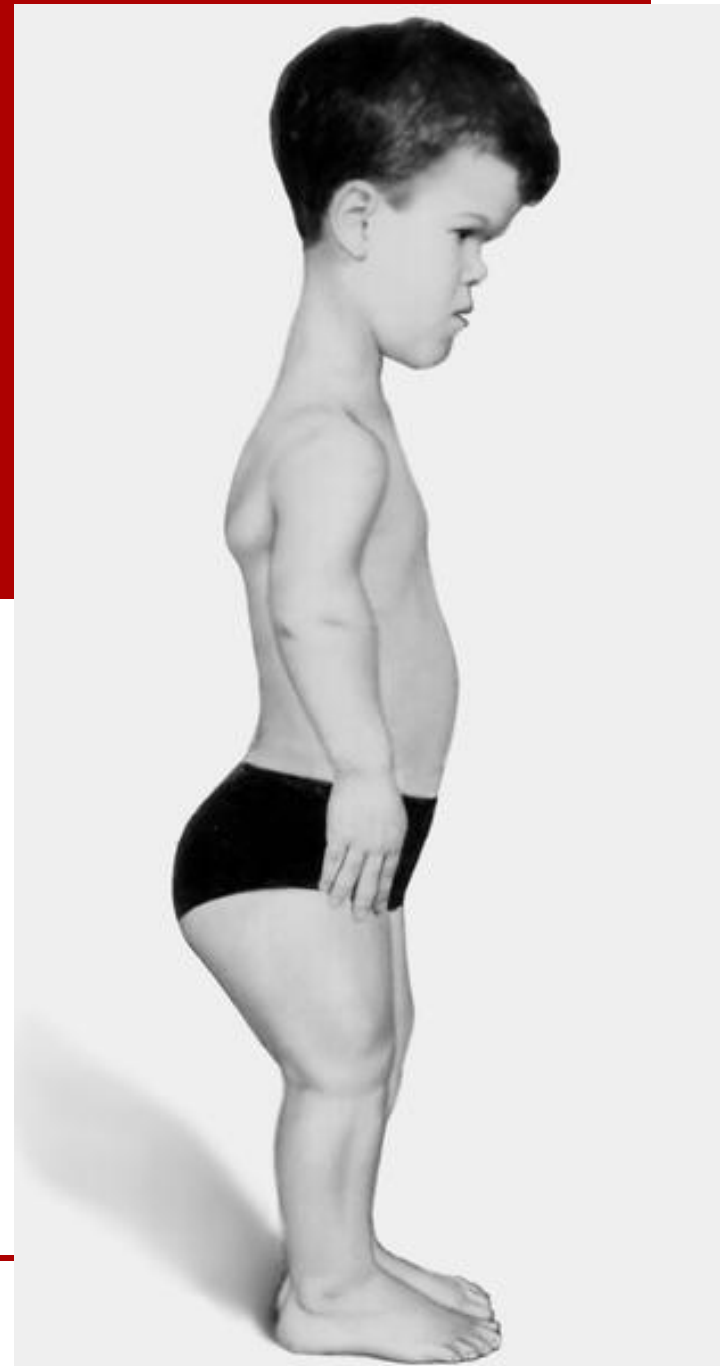
- Сращение почек (S,L,I-образные деформации при сращении)

(структура)

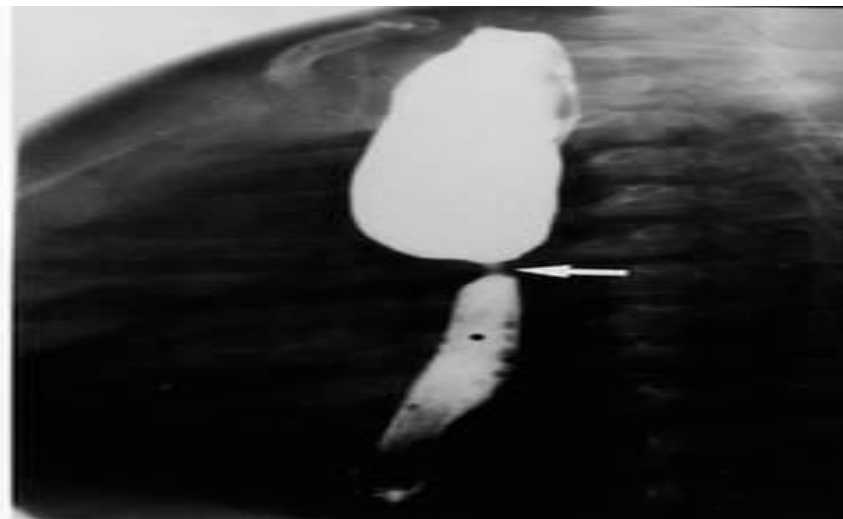
- Удвоение
 - Кисты
 - Поликистоз
 - Мультикистоз
 - Солитарная почка
 - Губчатая почка
-

АХОНДРОПАЗИЯ

характеризуется только укорочением и утолщением конечностей и нарушением развития костей лицевого скелета. Порок проявляется позже, когда становится заметным отставание ребенка в росте; наследуется по доминантному типу, возможны спонтанные мутации генов. Сущность порока состоит в нарушении развития костей хрящевого генеза, кости соединительного происхождения развиваются нормально.



Атрезия пищевода является сложным и тяжелым пороком развития. Порок формируется на ранних стадиях эмбрионального развития. Механизм возникновения атрезии связывают с нарушением процессов вакуолизации в солидной стадии, которую пищевод проходит вместе с другими образованиями кишечной трубки. В этих случаях формируется атрезия пищевода без свища.



СТИГМЫ

дизэмбриогенеза

- (stigma, stigmatos), что в переводе с греческого означает метка, знак.
 - это стойкие морфологические отклонения, которые выходят за пределы нормальных вариаций, но не нарушают функции органа.
-